



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

12 **Offenlegungsschrift**
10 **DE 100 42 696 A 1**

21 Aktenzeichen: 100 42 696.4
22 Anmeldetag: 31. 8. 2000
43 Offenlegungstag: 14. 3. 2002

51 Int. Cl.⁷:
C 07 D 209/34
C 07 D 401/10
C 07 D 403/10
C 07 D 417/10
C 07 D 295/04
A 61 K 31/404
// (C07D 417/10,
335:02,209:34)

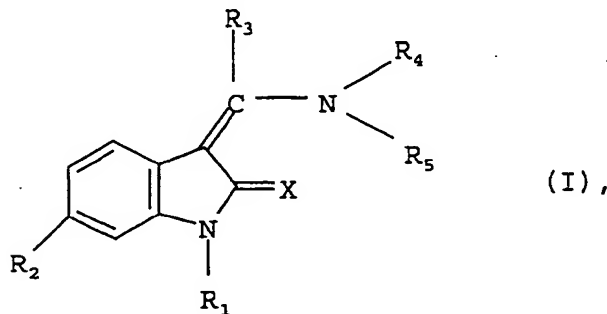
DE 100 42 696 A 1

71 Anmelder:
Boehringer Ingelheim Pharma KG, 55218
Ingelheim, DE

72 Erfinder:
Roth, Gerald Jürgen, Dipl.-Chem. Dr., 88400
Biberach, DE; Heckel, Armin, Dipl.-Chem. Dr., 88400
Biberach, DE; Walter, Rainer, Dipl.-Chem. Dr., 88400
Biberach, DE; Hilberg, Frank, Dr., Wien, AT;
Tontsch-Grunt, Ulrike, Dr., Baden, AT; Redemann,
Norbert, Dipl.-Biol. Dr., 88400 Biberach, DE; Meel,
Jacobus van, Dr., Mödling, AT; Spevak, Walter, Dr.,
Oberrohrbach, AT

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

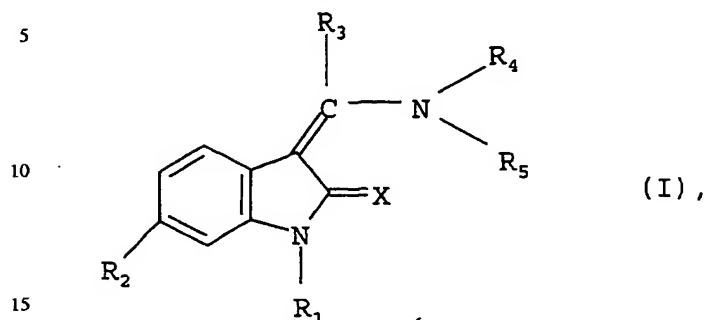
- 54 In 6-Stellung substituierte Indolinone, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel
57 Die vorliegende Erfindung betrifft in 6-Stellung substituierte Indolinone der allgemeinen Formel



in der
R₁ bis R₅ und X wie im Anspruch 1 definiert sind, deren
Isomere und deren Salze, insbesondere deren physiolo-
gisch verträgliche Salze, welche wertvolle pharmakologi-
sche Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine inhi-
bierende Wirkung auf verschiedene Rezeptor-Tyrosinki-
nasen und Cyclin/CDK-Komplexe sowie auf die Prolifera-
tion von Endothelzellen und verschiedener Tumorzellen,
diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel, deren Ver-
wendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

DE 100 42 696 A 1

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft neue in 6-Stellung substituierte Indolinone der allgemeinen Formel



deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze, insbesondere deren physiologisch verträgliche Salze, welche wertvolle Eigenschaften aufweisen.

[0002] Die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_1 ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen, vor allem auf Rezeptor-Tyrosinkinasen wie VEGFR2, PDGFR α , PDGFR β , FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, IGF1R und HGFR, sowie auf Komplexe von CDK's (Cyclin Dependent Kinases) wie CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 und CDK9 mit ihren spezifischen Cyclinen (A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E, F, G1, G2, H, I und K) und auf virales Cyclin (siehe L. Mengtao in J. Virology 71(3), 1984-1991 (1997)), sowie auf die Proliferation kultivierter humaner Zellen, insbesondere die von Endothelzellen, z. B. bei der Angiogenese, aber auch auf die Proliferation anderer Zellen, insbesondere von Tumorzellen.

[0003] Die übrigen Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I, in der R_1 kein Wasserstoffatom und keinen Prodrugrest darstellt, stellen wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung der vorstehend erwähnten Verbindungen dar.

[0004] Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die obigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, wobei die Verbindungen, in denen R_1 ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, die die pharmakologisch wirksamen Verbindungen enthaltenden Arzneimittel, deren Verwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung.

[0005] In der obigen allgemeinen Formel I bedeuten

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R_1 ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest wie eine C_{1-4} -Alkoxy-carbonyl- oder C_{2-4} -Alkanoylgruppe,

R_2 eine Carboxygruppe, eine lineare oder verzweigte C_{1-6} -Alkoxy-carbonylgruppe, eine C_{4-7} -Cycloalkoxy-carbonyl- oder eine Aryloxy-carbonylgruppe, eine lineare oder verzweigte C_{1-6} -Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Phenyl-, Heteroaryl-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylamino-carbonyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine lineare oder verzweigte C_{2-6} -Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch ein Chloratom oder eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert ist, eine Aminocarbonyl- oder Methylaminocarbonylgruppe, eine in 2-Position der Ethylgruppe gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituierte Ethylaminocarbonylgruppe oder, sofern R_4 keine Aminosulfonyl-phenyl- oder N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)- C_{1-3} -alkylaminocarbonyl-phenylgruppe darstellt, auch eine Di- $(C_{1-2}$ -Alkyl)-aminocarbonylgruppe,

R_3 ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6} -Alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl-, Trifluormethyl- oder Heteroarylgruppe, eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodat, durch eine Trifluormethyl-, C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei im Fall der Disubstitution die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei die vorstehend genannten unsubstituierten sowie die mono- und disubstituierten Phenyl- und Naphthylgruppen zusätzlich

durch eine Hydroxy-, Hydroxy- C_{1-3} -alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxy- C_{1-3} -alkylgruppe,

durch eine Cyano-, Carboxy-, Carboxy- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminocarbonylgruppe,

durch eine Nitrogruppe,

durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-amino- oder Amino- C_{1-3} -alkylgruppe,

durch eine C_{1-3} -Alkylcarbonylamino-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)- C_{1-3} -alkylcarbonylamino-, C_{1-3} -Alkylcarbonylamino- C_{1-3} -alkyl-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)- C_{1-3} -alkylcarbonylamino- C_{1-3} -alkyl-, C_{1-3} -Alkylsulfonylamino-, C_{1-3} -Alkylsulfonylamino- C_{1-3} -alkyl-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)- C_{1-3} -alkylsulfonylamino- C_{1-3} -alkyl- oder Aryl- C_{1-3} -alkylsulfonylamino-Gruppe,

durch eine Cycloalkylamino-, Cycloalkylenimino-, Cycloalkyleniminocarbonyl-, Cycloalkylenimino- C_{1-3} -alkyl-, Cycloalkyleniminocarbonyl- C_{1-3} -alkyl- oder Cycloalkyleniminosulfonyl- C_{1-3} -alkylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringgliedern, wobei jeweils die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann, oder durch eine Heteroaryl- oder Heteroaryl- C_{1-3} -alkylgruppe substituiert sein kann,

R_4 eine C_{3-7} -Cycloalkylgruppe,

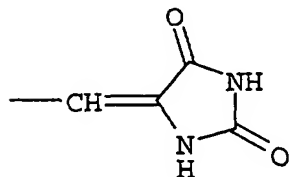
wobei die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe substituiert oder durch eine -NH- oder -N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

oder eine durch die Gruppe R_6 substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch C_{1-5} -Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Amino-, Acetylamino-, C_{1-3} -Alkyl-sulfonylamino-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-3} -Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminosulfonyl-, Nitro- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei

R_6 ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome,

eine Cyano-, Nitro-, Amino-, C_{1-5} -Alkyl-, C_{3-7} -Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Tetrazolyl- oder Heteroarylgruppe,

die Gruppe der Formel



in der die an ein Stickstoffatom gebundenen Wasserstoffatome unabhängig voneinander jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können,

eine C_{1-3} -Alkoxygruppe, eine C_{1-3} -Alkoxy- C_{1-3} -alkoxy-, Phenyl- C_{1-3} -alkoxy-, Amino- C_{2-3} -alkoxy-, C_{1-3} -Alkylamino- C_{2-3} -alkoxy-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino- C_{2-3} -alkoxy-, Phenyl- C_{1-3} -alkylamino- C_{2-3} -alkoxy-, N-(C_{1-3} -Alkyl)-phenyl- C_{1-3} -alkylamino- C_{2-3} -alkoxy-, C_{5-7} -Cycloalkylenimino- C_{2-3} -alkoxy- oder C_{1-3} -Alkylmercaptogruppe,

eine Carboxy-, C_{1-4} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylamino-carbonyl-, N-(C_{1-5} -Alkyl)- C_{1-3} -alkylamino-carbonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkylamino-carbonyl-, N-(C_{1-3} -Alkyl)-phenyl- C_{1-3} -alkylamino-carbonyl-, Piperazinocarbonyl- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)-piperazinocarbonylgruppe,

eine C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder N-(C_{1-5} -Alkyl)- C_{1-3} -alkylaminocarbonylgruppe, in denen ein Alkylteil durch eine Carboxy- oder C_{1-3} -Alkoxycarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C_{1-3} -alkyl)-amino-, Piperazino-, N-(C_{1-3} -Alkyl)-piperazino- oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert ist,

eine C_{3-7} -Cycloalkyl-carbonylgruppe,

wobei die Methylengruppe in Position 4 des 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylteils durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe substituiert oder durch eine -NH- oder -N(C_{1-3} -Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der eine mit der Iminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl-, Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkylamino- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)-phenyl- C_{1-3} -alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatome, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C_{1-3} -Alkyl)-, -N(Phenyl)-, N(C_{1-3} -Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

eine durch die Gruppe R_7 substituierte C_{1-4} -Alkylgruppe, wobei

R_7 eine C_{3-7} -Cycloalkylgruppe,

wobei die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch eine Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe substituiert oder durch eine -NH- oder -N(C_{1-3} -Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann oder

in einer 5- bis 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe eine $-(CH_2)_2$ -Gruppe durch eine -CO-NH-Gruppe ersetzt sein kann, eine $-(CH_2)_3$ -Gruppe durch eine -NH-CO-NH- oder -CO-NH-CO-Gruppe ersetzt sein kann oder eine $-(CH_2)_4$ -Gruppe durch eine -NH-CO-NH-CO-Gruppe ersetzt sein kann, wobei jeweils ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein kann,

eine Aryl- oder Heteroarylgruppe,

eine Hydroxy- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe,

eine Amino-, C_{1-7} -Alkylamino-, Di-(C_{1-7} -Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-Phenyl- C_{1-3} -alkyl-amino-, Phenyl- C_{1-3} -alkylamino-, N-(C_{1-3} -Alkyl)-phenyl- C_{1-3} -alkylamino- oder Di-(phenyl- C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe,

eine ω -Hydroxy- C_{2-3} -alkyl-amino-, N-(C_{1-3} -Alkyl)- ω -hydroxy- C_{2-3} -alkyl-amino-, Di-(ω -Hydroxy- C_{2-3} -alkyl)-amino-, Di-(ω -(C_{1-3} -Alkoxy)- C_{2-3} -alkyl)-amino- oder N-(Dioxolan-2-yl)- C_{1-3} -alkyl-aminogruppe,

eine C_{1-3} -Alkylcarbonylamino- C_{2-3} -alkyl-amino- oder C_{1-3} -Alkylcarbonylamino- C_{2-3} -alkyl-N-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe,

eine C_{1-3} -Alkylsulfonylamino-, N-(C_{1-3} -Alkyl)- C_{1-3} -alkylsulfonylamino-, C_{1-3} -Alkylsulfonylamino- C_{2-3} -alkyl-amino- oder C_{1-3} -Alkylsulfonylamino- C_{2-3} -alkyl-N-(C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe,

eine Hydroxycarbonyl- C_{1-3} -alkylamino- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)-hydroxycarbonyl- C_{1-3} -alkyl-aminogruppe,

eine Guanidinogruppe, in der ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe ersetzt sein können, eine Gruppe der Formel

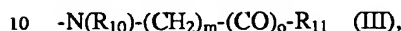


in der

R_8 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

n eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und

R₉ eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-benzylamino- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)-Gruppe ersetzt sein kann, oder, sofern n eine der Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeuten, eine Gruppe der Formel



in der

R₁₀ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkylgruppe, eine C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylcarbonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylsulfonylgruppe,

15 m eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4,

o die Zahl 1 oder, sofern m eine der Zahlen 2, 3 oder 4 ist, auch die Zahl 0 und

R₁₁ eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-benzylamino-, C₁₋₄-Alkoxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkoxygruppe, eine in 1-Position gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylaminogruppe oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)-Gruppe ersetzt sein kann, bedeuten,

20 eine C₄₋₇-Cycloalkylamino-, C₄₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkylamino- oder C₄₋₇-Cycloalkenylaminogruppe, in der die Position 1 des Rings nicht an der Doppelbindung beteiligt ist und wobei die vorstehend genannten Gruppen jeweils zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine C₅₋₇-Cycloalkyl-, C₂₋₄-Alkenyl- oder C₁₋₄-Alkylgruppe substituiert sein können,

25 eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der der Cycloalkylenteil mit einer Phenylgruppe oder mit einer gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatomben, durch eine Nitro-, C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder Aminogruppe substituierten Oxazolo-, Imidazolo-, Thiazolo-, Pyridino-, Pyrazino- oder Pyrimidinogruppe kondensiert sein kann oder/und

30 ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe ersetzt sein können oder/und

die Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein kann, jeweils die Methylengruppe in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert oder durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)-, -N(C₁₋₄-Hydroxy-carbonyl)-, -N(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-, -N(Benzoyl)- oder -N(Phenyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

40 wobei eine mit einem Imino-Stickstoffatom der Cycloalkyleniminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder in einer 5- bis 7-gliedrigen monocyclischen oder mit einer Phenylgruppe kondensierten Cycloalkyleniminogruppe beide mit dem Imino-Stickstoffatom verknüpften Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,

45 bedeutet,

oder R₆ eine C₁₋₄-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe substituiert ist,

50 eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₄-alkanoylaminogruppe, die im Alkylteil zusätzlich durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituiert ist, eine Gruppe der Formel

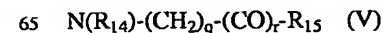


55 in der

R₁₂ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₆-Alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppe oder eine terminal durch eine Phenyl-, Heteroaryl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-carbonyl-, C₁₋₄-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkyl-sulfonylamino-, C₁₋₃-Alkyl-aminosulfonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminosulfonylgruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe und

60 p eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 darstellen und

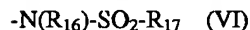
R₁₃ die Bedeutungen der vorstehend erwähnten Gruppe R₇ annimmt, oder, sofern p eine der Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeutet, eine Gruppe der Formel



in der

R₁₄ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₄-Alkylgruppe, eine C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylcarbonyl-,

Heteroarylcarbonyl-, Heteroaryl- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, C_{1-4} -Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkylsulfonyl-, Heteroarylsulfonyl- oder Heteroaryl- C_{1-3} -alkylsulfonylgruppe,
 q eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4,
 r die Zahl 1 oder, sofern q eine der Zahlen 2, 3 oder 4 ist, auch die Zahl 0 darstellen und
 R_{15} die Bedeutungen der vorstehend erwähnten Gruppe R_7 annimmt,
 eine Gruppe der Formel



in der

R_{16} ein Wasserstoffatom oder eine terminal gegebenenfalls durch eine Cyano-, Trifluormethyl-carbonyl-amino- oder N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-trifluormethyl-carbonyl-aminogruppe substituierte C_{1-4} -Alkylgruppe und

R_{17} eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeuten,

eine durch eine Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-carbonyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-sulfonylgruppe und eine Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminocarbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Aminogruppe,

oder eine N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)- C_{1-5} -alkylsulfonylamino- oder N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-phenylsulfonylamino-Gruppe, in denen der Alkylteil zusätzlich durch eine Cyano- oder Carboxygruppe substituiert ist,

wobei alle in den unter R_6 genannten Resten enthaltenen einfach gebundenen oder ankondensierten Phenylgruppen durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch C_{1-5} -Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-4} -Alkylamino-carbonyl-, Di- $(C_{1-4}$ -alkyl)-amino-carbonyl-, Aminosulfonyl- C_{1-3} -Alkyl-aminosulfonyl-, Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminosulfonyl-, C_{1-3} -Alkyl-sulfonylamino-, Nitro- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder zwei benachbarte Wasserstoffatome der Phenylgruppen durch eine Methylendioxygruppe ersetzt sein können, und

R_5 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

wobei unter dem Ausdruck eine Arylgruppe eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Cyano-, Trifluormethyl-, Nitro-, Carboxy-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkyl- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe und

unter dem Ausdruck eine Heteroarylgruppe eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei

die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und

die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder

eine gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome enthält,

und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen heterocyclischen Gruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoffatom des heterocyclischen Teils oder eines ankondensierten Phenylrings erfolgt,

zu verstehen ist,

die Wasserstoffatome in den vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteilen teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sein können,

die in den vorstehend definierten Gruppen vorhandenen gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, auch deren verzweigte Isomere, wie beispielsweise die Isopropyl-, tert. Butyl-, Isobutylgruppe, einschließen, sofern nichts anderes erwähnt wurde, und

wobei zusätzlich das Wasserstoffatom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom, beispielsweise einer Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe oder eines gesättigten N-Heterocyclus wie der Piperidinylgruppe, jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann.

[0006] Unter einem von einer Imino- oder Aminogruppe in-vivo abspaltbaren Rest ist beispielsweise eine Hydroxygruppe, eine Acylgruppe wie die Benzoyl- oder Pyridinoylgruppe oder eine C_{1-16} -Alkanoylgruppe wie die Formyl-, Acetyl-, Propionyl-, Butanoyl-, Pentanoyl- oder Hexanoylgruppe, eine Allyloxycarbonylgruppe, eine C_{1-16} -Alkoxy-carbonylgruppe wie die Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl-, Propoxycarbonyl-, Isopropoxycarbonyl-, Butoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Pentoxycarbonyl-, Hexyloxycarbonyl-, Octyloxycarbonyl-, Nonyloxycarbonyl-, Decyloxycarbonyl-, Undecyloxycarbonyl-, Dodecyloxycarbonyl- oder Hexadecyloxycarbonylgruppe, eine Phenyl- C_{1-6} -alkoxy-carbonylgruppe wie die Benzyloxycarbonyl-, Phenylethoxycarbonyl- oder Phenylpropoxycarbonylgruppe, eine C_{1-3} -Alkylsulfonyl- C_{2-4} -alkoxy-carbonyl-, C_{1-3} -Alkoxy- C_{2-4} -alkoxy- C_{2-4} -alkoxy-carbonyl- oder $R_eCO-O-(R_fCR_g)-O-CO$ -Gruppe, in der

R_e eine C_{1-8} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe,

R_f ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl- oder Phenylgruppe und

R_g ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl- oder $R_eCO-O-(R_fCR_g)-O$ -Gruppe, in der R_e bis R_g wie vorstehend erwähnt definiert sind, darstellen,

wobei zusätzlich für eine Aminogruppe die Phthalimidogruppe in Betracht kommt, zu verstehen, wobei die vorstehend erwähnten Esterreste ebenfalls als in-vivo in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe verwendet werden können.

[0007] Eine besonders zu erwähnende Untergruppe von Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X , R_1 und R_3 bis R_5 wie vorstehend erwähnt definiert sind und

R_2 eine lineare oder verzweigte C_{1-6} -Alkoxy-carbonylgruppe, eine C_{4-7} -Cycloalkoxy-carbonyl- oder eine Aryloxy-carbo-

nylgruppe,

eine lineare oder verzweigte C₁₋₆-Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Phenyl-, Heteroaryl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist,

- 5 eine lineare oder verzweigte C₂₋₆-Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch ein Chloratom oder eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist, bedeutet, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

[0008] Eine zweite besonders zu erwähnende Untergruppe von Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

- 10 X, R₁ und R₃ bis R₅ wie vorstehend erwähnt definiert sind und

R₂ eine Aminocarbonyl- oder Methylaminocarbonylgruppe, eine in 2-Position der Ethylgruppe gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Ethylaminocarbonylgruppe oder, sofern R₄ keine Aminosulfonyl-phenyl- oder N-(C₁₋₅-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-phenylgruppe darstellt, auch eine Di-(C₁₋₂-Alkyl)-aminocarbonylgruppe bedeutet,

- 15 deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

[0009] Eine dritte besonders zu erwähnende Untergruppe von Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X, R₁ bis R₃ und R₅ wie vorstehend erwähnt definiert sind und

R₄ eine R₇-(C₁₋₄-Alkyl)-phenylgruppe, in der

- 20 R₇ eine Amino-, C₁₋₇-Alkylamino-, Di-(C₁₋₇-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C₁₋₃-alkyl-amino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(phenyl-C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe, darstellt, oder eine durch die Gruppe der Formel



25

in der R₁₂, p und R₁₃ wie vorstehend erwähnt definiert sind, substituierte Phenylgruppe bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

[0010] Bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R₁ und R₃ wie vorstehend erwähnt definiert sind und

- 30 X ein Sauerstoffatom,

R₂ eine Carboxygruppe, eine lineare oder verzweigte C₁₋₆-Alkoxy-carbonylgruppe, eine C₅₋₇-Cycloalkoxycarbonyl- oder eine Phenoxycarbonylgruppe,

eine lineare oder verzweigte C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Phenyl-, Heteroaryl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist,

- 35 eine lineare oder verzweigte C₂₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch ein Chloratom, durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine Aminocarbonyl- oder Methylaminocarbonylgruppe, eine in 2-Position der Ethylgruppe gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Ethylaminocarbonylgruppe oder, sofern R₄ keine Aminosulfonyl-phenyl- oder N-(C₁₋₅-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-phenylgruppe darstellt, auch eine Di-(C₁₋₂-Alkyl)-aminocarbonylgruppe,

- 40 R₄ eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert oder durch eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

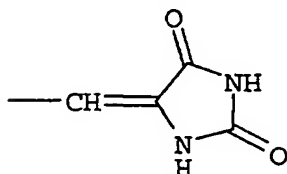
oder eine durch die Gruppe R₆ substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Amino-, Acetyl-amino-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Nitro- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei

- 50 R₆ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom,

eine Cyano-, Nitro-, Amino-, C₁₋₅-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Tetrazolyl- oder Heteroarylgruppe,

die Gruppe der Formel

55



60

in der ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

- 65 eine C₁₋₃-Alkoxygruppe, eine Amino-C₂₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkylamino-C₂₋₃-alkoxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₂₋₃-alkoxy-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-C₂₋₃-alkoxy-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino-C₂₋₃-alkoxy-, Pyrrolidino-C₂₋₃-alkoxy-, Piperidino-C₂₋₃-alkoxy- oder C₁₋₃-Alkylmercaptogruppe,

eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-carbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino-carbonylgruppe,

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-carbonylgruppe,
wobei die Methylengruppe in Position 4 des 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylteils durch eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,
eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der
eine mit der Iminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder 5
ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und
jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Carboxy-,
C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert oder
durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein 10
kann,
eine terminal durch die Gruppe R₇ substituierte C₁₋₄-Alkylgruppe, wobei
R₇ eine C₅₋₇-Cycloalkylgruppe,
wobei die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann oder 15
in einer 5- bis 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe eine -(CH₂)₂-Gruppe durch eine -CO-NH-Gruppe ersetzt sein kann, eine -(CH₂)₃-Gruppe durch eine -NH-CO-NH- ersetzt sein kann oder eine -(CH₂)₄-Gruppe durch eine -NH-CO-NH-CO-Gruppe ersetzt sein kann, wobei jeweils ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann,
eine Phenyl- oder Heteroarylgruppe, 20
eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe,
eine Amino-, C₁₋₆-Alkylamino-, Di-(C₁₋₆-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C₁₋₃-alkyl-amino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(phenyl-C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,
eine ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-ω-hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, Di-(ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-amino-, 25
Di-(ω-(C₁₋₃-Alkoxy)-C₂₋₃-alkyl)-amino- oder N-(Dioxolan-2-yl)-C₁₋₃-alkyl-amino-Gruppe,
eine C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₂₋₃-alkyl-amino- oder C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₂₋₃-alkyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,
eine C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl-amino- oder 30
C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,
eine Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-amino-Gruppe
eine Guanidinogruppe, in der ein Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann,
eine Gruppe der Formel

-N(R₈)-CO-(CH₂)_n-R₉ (II), 35

in der
R₈ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,
n eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und
R₉ eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-Phenylamino-, Benzylamino- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe, eine 40
5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 der Piperidinogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)-Gruppe ersetzt sein kann, oder, sofern n eine der Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeuten,
eine Gruppe der Formel 45

N(R₁₀)-(CH₂)_m-(CO)-R₁₁ (III),

in der
R₁₀ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkylgruppe, eine C₁₋₃-Alkylcarbonyl- oder C₁₋₃-Alkylsulfonylgruppe, 50
m eine der Zahlen 1, 2 oder 3,
o die Zahl 1 oder, sofern m eine der Zahlen 2 oder 3 ist, auch die Zahl 0 und
R₁₁ eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, C₁₋₄-Alkoxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkoxygruppe oder
eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 der Piperidinogruppe durch
ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)-Gruppe ersetzt sein kann, bedeuten, eine C₄₋₇-Cycloalkylamino- oder C₄₋₇-Cycloalkenylaminogruppe, in 55
der die Position 1 des Rings nicht an der Doppelbindung beteiligt ist,
eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der
der Cycloalkylenteil mit einer Phenylgruppe kondensiert sein kann oder
ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und
die Methylengruppe in Position 3 der Pyrrolidinogruppe durch eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein 60
kann,
jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert 65
oder
durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)-, -N(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-, -N(Benzoyl)- oder -N(Phenyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

wobei eine mit einem Imino-Stickstoffatom der Cycloalkyleniminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder in einer 5- bis 6-gliedrigen monocyclischen oder mit einer Phenylgruppe kondensierten Cycloalkyleniminogruppe beide mit dem Imino-Stickstoffatom verknüpften Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,

5 bedeutet,

oder R_6 eine C_{1-4} -Alkylgruppe, die terminal durch eine Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C_{1-3} -alkyl)-aminocarbonylgruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe substituiert ist, eine Gruppe der Formel

10



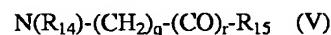
in der

R_{12} ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkyl-, C_{5-7} -Cycloalkyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkyl- oder Heteroaryl- C_{1-3} -alkylgruppe und p eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 darstellen und

15

R_{13} die Bedeutungen der vorstehend erwähnten Gruppe R_7 annimmt, oder, sofern p eine der Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeutet, eine Gruppe der Formel

20



in der

R_{14} ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkylgruppe, eine C_{1-3} -Alkylcarbonyl-, Phenylcarbonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkylcarbonyl-Heteroarylcarbonyl-, Heteroaryl- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, C_{1-4} -Alkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkylsulfonyl-Heteroarylsulfonyl- oder Heteroaryl- C_{1-3} -alkylsulfonylgruppe,

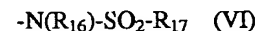
25

q eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4,

r die Zahl 1 oder, sofern q eine der Zahlen 2, 3 oder 4 ist, auch die Zahl 0 darstellen und

R_{15} die Bedeutungen der vorstehend erwähnten Gruppe R_7 annimmt, eine Gruppe der Formel

30



in der

R_{16} ein Wasserstoffatom oder eine terminal gegebenenfalls durch eine Cyano-, Trifluormethyl-carbonyl-amino- oder N-(C_{1-3} -Alkyl)-trifluormethyl-carbonyl-aminogruppe substituierte C_{1-4} -Alkylgruppe und

35

R_{17} eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeuten,

eine durch eine Di-(C_{1-3} -Alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-carbonyl- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-amino- C_{1-3} -alkyl-sulfonylgruppe und eine Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonyl- C_{1-3} -alkylgruppe substituierte Aminogruppe,

40

wobei alle in den unter R_6 genannten Resten enthaltenen einfach gebundenen oder ankondensierten Phenylgruppen durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C_{1-3} -Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, C_{1-3} -Alkyl-aminosulfonyl-, Nitro- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder zwei benachbarte Wasserstoffatome der Phenylgruppen durch eine Methylendioxygruppe ersetzt sein können, und R_5 ein Wasserstoffatom oder eine C_{1-3} -Alkylgruppe darstellen,

45

wobei unter einer vorstehend genannten Heteroarylgruppe eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Pyridinyl-, Pyrazinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrrol-, Furfuryl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl- oder Triazolylgruppe, in denen ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C_{1-3} -Alkyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylgruppe ersetzt sein kann und wobei die 5-gliedrigen, mindestens eine Iminogruppe enthaltenden Heteroarylgruppen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebunden sind, zu verstehen ist,

50

ein in den vorstehend genannten Resten jeweils an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch einen in-vivo abspaltbaren Rest, insbesondere durch eine Acetyl- oder tert.Butoxycarbonylgruppe, ersetzt sein kann,

die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Carboxygruppen ebenfalls jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein und beispielsweise in Form der tert.Butoxycarbonylgruppe vorliegen können,

die Wasserstoffatome in den vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteilen teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sein können und

55

die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, linear oder verzweigt sein können, sofern nichts anderes erwähnt wurde, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

[0011] Eine besonders zu erwähnende Untergruppe von bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

60

X , R_1 und R_3 bis R_5 wie vorstehend erwähnt definiert sind und

R_2 eine lineare oder verzweigte C_{1-6} -Alkoxy-carbonylgruppe, eine C_{5-7} -Cycloalkoxy-carbonyl- oder eine Phenoxy-carbonylgruppe,

eine lineare oder verzweigte C_{1-3} -Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Phenyl- Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist,

65

eine lineare oder verzweigte C_{2-3} -Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di-(C_{1-3} -Alkyl)-aminogruppe substituiert ist, bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

[0012] Eine zweite, besonders zu erwähnende Untergruppe von bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X, R₁ und R₃ bis R₅ wie vorstehend erwähnt definiert sind und

R₂ eine Aminocarbonyl- oder Methylaminocarbonylgruppe, eine in 2-Position der Ethylgruppe gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Ethylaminocarbonylgruppe oder, sofern R₄ keine Aminosulfonyl-phenyl- oder N-(C₁₋₅-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-phenylgruppe darstellt, auch eine Di-(C₁₋₂-Alkyl)-aminocarbonylgruppe bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

[0013] Eine dritte besonders zu erwähnende Untergruppe von bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X, R₁ bis R₃ und R₅ wie vorstehend erwähnt definiert sind und

R₄ eine R₇-(n-C₁₋₄-Alkyl)-phenylgruppe, in der

R₇ eine Amino-, C₁₋₆-Alkylamino-, Di-(C₁₋₆-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C₁₋₃-alkyl-amino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(phenyl-C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe darstellt, oder eine durch die Gruppe der Formel



in der R₁₂, p und R₁₃ wie vorstehend erwähnt definiert sind, substituierte Phenylgruppe bedeutet,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

[0014] Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R₁ ein Wasserstoffatom,

R₂ eine Carboxygruppe, eine lineare oder verzweigte C₁₋₄-Alkoxy-carbonylgruppe oder eine Phenoxycarbonylgruppe, eine lineare oder verzweigte C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Phenyl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine lineare oder verzweigte C₂₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine Aminocarbonyl- oder Methylaminocarbonylgruppe, eine in 2-Position der Ethylgruppe gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Ethylaminocarbonylgruppe oder, sofern R₄ keine Aminosulfonyl-phenyl- oder N-(C₁₋₅-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-phenylgruppe darstellt, auch eine Di-(C₁₋₂-Alkyl)-aminocarbonylgruppe,

R₃ eine C₁₋₄-Alkylgruppe oder eine Phenylgruppe, die durch ein Fluor-, Chlor oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

R₄ eine C₅₋₆-Cycloalkylgruppe,

wobei die Methylengruppe in Position 4 der Cyclohexylgruppe durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert oder durch eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

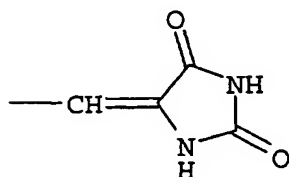
eine Phenylgruppe, eine durch C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder Nitrogruppen disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder

eine durch die Gruppe R₆ substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine Amino- oder Nitrogruppe substituiert sein kann, wobei R₆ ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Nitro-, Amino- oder C₅₋₆-Cycloalkylgruppe,

eine über ein Kohlenstoffatom gebundene Pyrrol-yl-, Pyrazol-yl-, Imidazol-yl-, Triazol-yl- oder Tetrazol-ylgruppe, wobei die genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein können oder ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe ersetzt sein kann,

die Gruppe der Formel



eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-carbonyl- oder C₅₋₇-Cycloalkyl-carbonylgruppe,

eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei

die Methylengruppe in Position 4 der Piperidinogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

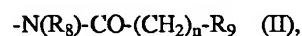
eine unverzweigte, terminal durch die Gruppe R₇ substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe, wobei

R₇ eine C₅₋₇-Cycloalkylgruppe,

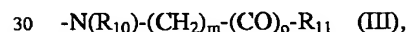
wobei in einer 5- oder 6-gliedrigen Cycloalkylgruppe eine -(CH₂)₂-Gruppe durch eine -CO-NH-Gruppe ersetzt sein kann, eine -(CH₂)₃-Gruppe durch eine -NH-CO-NH-Gruppe ersetzt sein kann oder eine -(CH₂)₄-Gruppe durch eine -NH-CO-NH-CO-Gruppe ersetzt sein kann, wobei jeweils ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe oder eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl- oder Triazolylgruppe, wobei die genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein können oder ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

- 5 eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe,
 eine Amino-, C₁₋₆-Alkylamino-, Di-(C₁₋₆-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C₁₋₃-alkyl-amino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe,
 eine ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-ω-hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, Di-(ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-amino- oder Di-(ω-(C₁₋₃-Alkoxy)-C₂₋₃-alkyl)-aminogruppe,
 10 eine C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₂₋₃-alkyl-amino- oder C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₂₋₃-alkyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,
 eine C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl-amino- oder
 C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,
 15 eine Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-aminogruppe,
 eine Guanidinogruppe, in der ein Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann,
 eine Gruppe der Formel



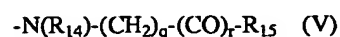
- 20 in der
 R₈ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,
 n eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und
 R₉ eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe, eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 der Piperidinogruppe durch eine -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)- oder
 25 -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)-Gruppe ersetzt sein kann, oder, sofern n eine der Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeuten,
 eine Gruppe der Formel



- in der
 R₁₀ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,
 m eine der Zahlen 1, 2 oder 3,
 35 o die Zahl 1 oder, sofern m eine der Zahlen 2 oder 3 ist, auch die Zahl 0 und
 R₁₁ eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, C₁₋₄-Alkoxy- oder Methoxy-C₁₋₃-alkoxygruppe oder eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 der Piperidinogruppe durch eine -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)- oder -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)-Gruppe ersetzt sein kann, bedeuten,
 eine Azetidino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, 2,6-Dimethyl-piperidino-, 3, 5-Dimethyl-piperidino- oder Azepinogruppe,
 40 wobei
 die Methylengruppe in Position 3 der Pyrrolidinogruppe durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann,
 die Methylengruppe in Position 4 der Piperidinogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert oder
 durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)-, -N(Benzoyl)- oder -N(Phenyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-Gruppe ersetzt sein kann,
 45 wobei eine mit einem Imino-Stickstoffatom der Pyrrolidino-, Piperidino- oder Piperazinogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann,
 bedeutet,
 oder R₆ eine geradkettige C₁₋₃-Alkylgruppe, die terminal durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituiert ist,
 50 eine Gruppe der Formel



- 55 in der
 R₁₂ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe,
 p eine der Zahlen 0, 1 oder 2 und
 R₁₃ eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-, Benzylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-benzylamino-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkoxy-C₁₋₃-alkylamino-, Di-(2-methoxy-ethyl)-amino-, Di-(ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-amino- oder Aminocarbonyl-methyl-N-(methyl)-aminogruppe,
 60 eine über ein Stickstoffatom gebundene, gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Pyrrolyl-, Pyrazolyl- oder Imidazolylgruppe,
 eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino- oder eine in 4-Stellung gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Piperazinogruppe
 65 oder, sofern n die Zahl 1 oder 2 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeuten,
 eine Gruppe der Formel



in der

R₁₄ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₄-Alkyl-, C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, Phenylcarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylcarbonyl-, Furylcarbonyl-, Pyridinylcarbonyl-, Furyl-C₁₋₃-alkylcarbonyl-, Pyridinyl-C₁₋₃-alkylcarbonyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylsulfonylgruppe,

q eine der Zahlen 1, 2 oder 3,

r die Zahl 1 oder, sofern q eine der Zahlen 2 oder 3 ist, auch die Zahl 0 darstellen und

R₁₅ eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino- oder N-(C₁₋₄-Alkyl)-benzylaminogruppe bedeuten, oder eine Gruppe der Formel

-N(R₁₆)-SO₂-R₁₇ (VI),

in der

R₁₆ ein Wasserstoffatom oder eine terminal gegebenenfalls durch eine Cyano-, Trifluormethylcarbonyl-amino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-trifluormethylcarbonylaminogruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe und

R₁₇ eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeuten,

wobei alle in den unter R₆ genannten Resten enthaltenen einfach gebundenen oder ankondensierten Phenylgruppen durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Trifluormethyl-, Methoxy-, Nitro- oder Cyanogruppe substituiert sein können und

R₅ ein Wasserstoffatom darstellen,

wobei ein in den vorstehend genannten Resten jeweils an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine Acetyl- oder tert.Butoxycarbonylgruppe ersetzt sein kann,

die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Carboxygruppen auch in Form der tert.Butoxycarbonyl-Precursorggruppe vorliegen können und

die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, linear oder verzweigt sein können, sofern nichts anderes erwähnt wurde, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

[0015] Eine besonders zu erwähnende Untergruppe von besonders bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X, R₁, R₃ und R₅ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

R₂ eine lineare oder verzweigte C₁₋₄-Alkoxy-carbonylgruppe oder eine Phenoxycarbonylgruppe,

eine lineare oder verzweigte C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Phenyl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist, oder

eine lineare oder verzweigte C₂₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist, und

R₄ eine R₇-(n-C₁₋₃-Alkyl)-phenylgruppe, in der

R₇ eine Amino-, C₁₋₆-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-, ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-ω-hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, Di-(ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-amino- oder Di-(ω-(C₁₋₃-Alkoxy)-C₂₋₃-alkyl)-aminogruppe darstellt,

oder eine durch die Gruppe der Formel

-N(R₁₂)-CO-(CH₂)_p-R₁₃ (IV),

in der R₁₂, p und R₁₃ wie vorstehend erwähnt definiert sind, substituierte Phenylgruppe bedeutet, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

[0016] Eine zweite, besonders zu erwähnende Untergruppe von besonders bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X, R₁, R₃ und R₅ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

R₂ eine Aminocarbonyl- oder Methylaminocarbonylgruppe, eine in 2-Position der Ethylgruppe gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Ethylaminocarbonylgruppe oder, sofern R₄ keine Aminosulfonylphenyl- oder N-(C₁₋₅-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonylphenylgruppe darstellt, auch eine Di-(C₁₋₂-Alkyl)-aminocarbonylgruppe und

R₄ eine R₇-(n-C₁₋₃-Alkyl)-phenylgruppe, in der

R₇ eine Amino-, C₁₋₆-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-, ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-ω-hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, Di-(ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-amino- oder Di-(ω-(C₁₋₃-Alkoxy)-C₂₋₃-alkyl)-aminogruppe darstellt,

oder eine durch die Gruppe der Formel

-N(R₁₂)-CO-(CH₂)_p-R₁₃ (IV),

in der R₁₂, p und R₁₃ wie vorstehend erwähnt definiert sind, substituierte Phenylgruppe bedeutet, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

[0017] Ganz besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R₁ und R₅ jeweils ein Wasserstoffatom,

R₂ eine Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl- oder Aminocarbonylgruppe,

R₃ eine Phenylgruppe und

R₄ eine durch die Gruppe R₅ monosubstituierte Phenylgruppe, wobei

R₅ eine N-Methyl-imidazol-2-yl-gruppe,

eine unverzweigte C₁₋₃-Alkylgruppe, die terminal durch eine C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-, Piperidino- oder 2,6-Dimethyl-piperidinogruppe substituiert ist, eine Gruppe der Formel

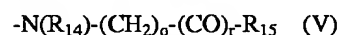


in der

R₁₂ eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

p eine der Zahlen 1 oder 2 und

R₁₃ eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe, oder eine Gruppe der Formel



in der

R₁₄ eine C₁₋₃-Alkyl-carbonyl- oder C₁₋₃-Alkylsulfonylgruppe,

q eine der Zahlen 1, 2 oder 3,

r die Zahl 1 oder, sofern q eine der Zahlen 2 oder 3 ist, auch die Zahl 0 und

R₁₅ eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe bedeuten, darstellen,

wobei die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen gesättigten Alkylteile, die mehr als 2 Kohlenstoffatome enthalten, linear oder verzweigt sein können, sofern nichts anderes erwähnt wurde, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

[0018] Eine besonders zu erwähnende Untergruppe von ganz besonders bevorzugten Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

X, R₁, R₃ und R₅ wie vorstehend erwähnt definiert sind,

R₂ eine Methoxycarbonyl- oder Ethoxycarbonylgruppe und

R₄ eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylphenylgruppe oder eine durch die Gruppe der Formel



in der R₁₂, p und R₁₃ wie vorstehend erwähnt definiert sind, substituierte Phenylgruppe bedeutet, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

[0019] Als ganz besonders bevorzugte Verbindungen sind insbesondere zu nennen:

- (a) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,
- (b) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon,
- (c) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (d) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,
- (e) 3-Z-[1-(4-((2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,
- (f) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,
- (g) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,
- (h) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,
- (i) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (j) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-dimethylaminocarbonylmethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (k) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (l) 3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenylmethylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (m) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (n) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (o) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (p) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (q) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl)-N-methylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (r) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und
- (s) 3-Z-[1-(4-Methylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,

deren Tautomere, deren Gemische und deren Salze.

[0020] Als weitere Untergruppe von Verbindungen der allgemeinen Formel I sind diejenigen zu nennen, in denen X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R₁ ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest wie eine C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl- oder C₂₋₄-Alkanoylgruppe, 5

R₂ eine Carboxygruppe, eine lineare oder verzweigte C₁₋₆-Alkoxy-carbonylgruppe, eine C₅₋₇-Cycloalkoxy-carbonyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-carbonylgruppe, eine Aminocarbonyl- oder C₁₋₂-Alkylaminocarbonylgruppe oder, sofern R₄ keine Aminosulfonylphenyl- oder N-(C₁₋₅-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-phenylgruppe darstellt, auch eine Di-(C₁₋₂-Alkyl)-aminocarbonylgruppe,

R₃ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₆-Alkyl-, C₁₋₇-Cycloalkyl-, Trifluormethyl- oder Heteroarylgruppe, 10
eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei im Fall der Disubstitution die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei die vorstehend genannten unsubstituierten sowie die mono- und disubstituierten Phenyl- und Naphthylgruppen zusätzlich

durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkylgruppe, 15

durch eine Cyano-, Carboxy-, Carboxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe,

durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino- oder Amino-C₁₋₃-alkylgruppe, 20

durch eine C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylcarbonylamino-, C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylcarbonylamino-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₁₋₃-alkyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino-C₁₋₃-alkyl- oder Aryl-C₁₋₃-alkylsulfonylamino-Gruppe,

durch eine Cycloalkylamino-, Cycloalkylenimino-, Cycloalkyleniminocarbonyl-, Cycloalkylenimino-C₁₋₃-alkyl-, Cycloalkyleniminocarbonyl-C₁₋₃-alkyl- oder Cycloalkyleniminosulfonyl-C₁₋₃-alkylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringgliedern, wobei jeweils die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein 25
Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann, oder durch eine Heteroaryl- oder Heteroaryl-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein kann,

R₄ eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe, 30
wobei die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert oder durch eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

oder eine durch die Gruppe R₆ substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine C₁₋₅-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminosulfonyl-, Nitro- oder Cyanogruppe substituiert sein kann, wobei

R₆ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, 35

eine Cyano-, Nitro-, C₁₋₅-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Tetrazolyl- oder Heteroarylgruppe, eine gegebenenfalls durch 1 bis 3 Fluoratome substituierte C₁₋₃-Alkoxygruppe, eine C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkoxy-, Phenylalkoxy-, Amino-C₂₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkylamino-C₂₋₃-alkoxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₂₋₃-alkoxy-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-C₂₋₃-alkoxy-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino-C₂₋₃-alkoxy-, C₅₋₇-Cycloalkylenimino-C₂₋₃-alkoxy- oder C₁₋₃-Alkylmercaptogruppe, 40

eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, N-(C₁₋₅-Alkyl)-C₁₋₃-alkylamino-carbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-carbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino-carbonyl-, Piperazinocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinocarbonylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₅-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe, in denen ein Alkylteil durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Piperazino-, 45
N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino- oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert ist,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der eine mit der Iminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und 50

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)-Gruppe ersetzt sein kann, 55

eine C₁₋₄-Alkylgruppe, die durch eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe,

durch eine Amino-, C₁₋₇-Alkylamino-, Di-(C₁₋₇-Alkyl)-amino-, Di-N-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₂₋₃-alkylamino-, Tri-N,N'-N-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₂₋₃-alkylamino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C₁₋₃-alkyl-amino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(phenyl-C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe, 60

durch eine C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylcarbonylamino-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkoxy-carbonyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe,

durch eine C₄₋₇-Cycloalkylamino-, C₄₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkylamino- oder C₄₋₇-Cycloalkenylaminogruppe, in der die Position 1 des Rings nicht an der Doppelbindung beteiligt ist und wobei die vorstehend genannten Gruppen jeweils zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe, in der die Wasserstoffatome teilweise oder ganz durch 65
Fluoratome ersetzt sind, durch eine C₅₋₇-Cycloalkyl-, C₂₋₄-Alkenyl- oder C₁₋₄-Alkylgruppe substituiert sein können,

durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der eine mit der Iminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder

der Cycloalkylenteil mit einer Phenylgruppe oder mit einer gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodat-
 tom, durch eine Nitro-, C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder Aminogruppe substituierten Oxazolo-, Imidazolo-, Thiazolo-,
 Pyridino-, Pyrazino- oder Pyrimidinogruppe kondensiert sein kann oder
 ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe ersetzt sein können
 5 oder/und

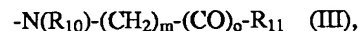
jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Car-
 boxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-
 C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert oder
 durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C₁₋₃-
 10 Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)-Gruppe ersetzt sein kann,
 durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-
 carbonylgruppe oder
 durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe substituiert ist,
 eine Amino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Benzoylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-benzoylamino-Gruppe,
 15 eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₄-alkanoylamino-Gruppe, die im Alkylteil zusätzlich durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-car-
 bonylgruppe substituiert ist,
 eine Gruppe der Formel



in der

R₈ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,
 n eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und

R₉ eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Phenylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-ben-
 25 zylamino- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminogruppe, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei jeweils die Me-
 thylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefela-
 tom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)-
 Gruppe ersetzt sein kann, oder, sofern n eine der Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeuten,
 eine Gruppe der Formel



in der

R₁₀ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkylgruppe, eine C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylcarbonyl-,
 35 C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylsulfonylgruppe,

m eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4,

o eine der Zahlen 0 oder 1 und

R₁₁ eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Phenylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-ben-
 zylamino- oder Di-(C₁₋₄-Alkyl)-aminogruppe, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei der Cycloalky-
 40 lenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-glied-
 rigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -
 N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)-Gruppe ersetzt sein kann, eine C₁₋₃-Alkoxy-
 gruppe oder eine in 1-Position gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-C₁₋₃-al-
 kylaminogruppe bedeuten,

oder eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₅-alkylsulfonylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylsulfonylamino-Gruppe, in denen der Al-
 45 kylteil zusätzlich durch eine Cyano- oder Carboxygruppe substituiert ist,

wobei alle in den unter R₆ genannten Resten enthaltenen einfach gebundenen oder ankondensierten Phenylgruppen
 durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch C₁₋₅-Alkyl-, Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-
 50 carbonyl-, Aminosulfonyl-, Nitro- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten
 gleich oder verschieden sein können, oder zwei benachbarte Wasserstoffatome der Phenylgruppen durch eine Methylen-
 dioxygruppe ersetzt sein können,

und

R₅ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeuten,

wobei unter dem Ausdruck eine Arylgruppe eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch
 55 eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe und
 unter dem Ausdruck eine Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte monocycli-
 sche 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome
 und die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein
 Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Iminogruppe und ein
 60 Sauerstoff- oder Schwefelatom oder ein oder zwei Stickstoffatome enthält, und außerdem an die vorstehend erwähnten
 monocyclischen heterocyclischen Gruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein
 kann, zu verstehen ist,

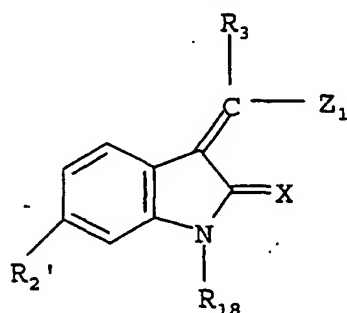
die in den vorstehend definierten Gruppen vorhandenen gesättigten Alkyl- und Alkoxyteile, die mehr als 2 Kohlenstoff-
 atome enthalten, auch deren verzweigte Isomere, wie beispielsweise die Isopropyl-, tert. Butyl-, Isobutylgruppe, ein-
 65 schließen, sofern nichts anderes erwähnt wurde, und

zusätzlich eine vorhandene Carboxy-, Amino- oder Iminogruppe durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein
 kann,

deren Isomere und deren Salze.

[0021] Erfindungsgemäß erhält man die neuen Verbindungen beispielsweise nach folgenden im Prinzip literaturbekannten Verfahren:

a. Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



(VII) ,

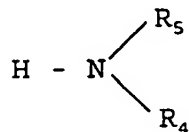
in der

X und R₃ wie eingangs erwähnt definiert sind,

R₂' die für R₂ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt,

R₁₈ ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe, wobei einer der Reste R₂' und R₁₈ auch eine gegebenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann und der andere der Reste R₂' und R₇ die vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, und Z₁ ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Aryl-alkoxygruppe, z. B. ein Chlor- oder Bromatom, eine Methoxy-, Ethoxy- oder Benzyl-alkoxygruppe, bedeuten,

mit einem Amin der allgemeinen Formel



(VIII) ,

in der

R₄ und R₅ wie eingangs erwähnt definiert sind, und erforderlichenfalls anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase.

Als Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe kommt beispielsweise eine Acetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert.-Butyloxycarbonyl- oder Benzyloxycarbonylgruppe und

als Festphase ein Harz wie ein 4-(2',4'-Dimethoxyphenylaminomethyl)-phenoxyharz, wobei die Bindung zweckmäßigerweise über die Aminogruppe erfolgt, oder ein p-Benzylalkoholharz, wobei die Bindung zweckmäßigerweise über ein Zwischenglied wie ein 2,5-Dimethoxy-4-hydroxy-benzylderivat erfolgt, in Betracht.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid, Toluol, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Methylchlorid oder deren Gemischen gegebenenfalls in Gegenwart einer inerten Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder Natriumhydrogencarbonat bei Temperaturen zwischen 20 und 175°C durchgeführt, wobei eine verwendete Schutzgruppe infolge Umamidierung gleichzeitig abgespalten werden kann.

Bedeutet Z₁ in einer Verbindung der allgemeinen Formel VII ein Halogenatom, dann wird die Umsetzung vorzugsweise in Gegenwart einer inerten Base bei Temperaturen zwischen 20 und 120°C, durchgeführt.

Bedeutet Z₁ in einer Verbindung der allgemeinen Formel VII eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Arylalkoxygruppe, dann wird die Umsetzung vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 200°C, durchgeführt.

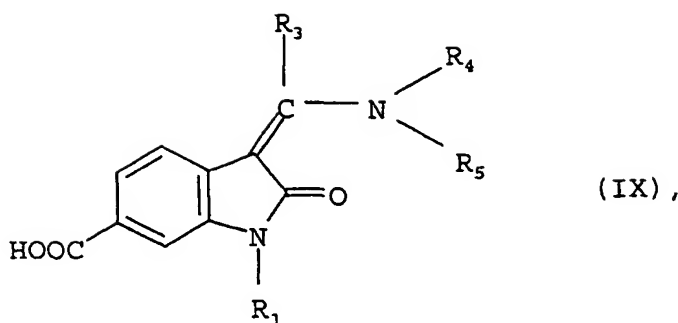
Die gegebenenfalls erforderliche anschließende Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe wird zweckmäßigerweise entweder hydrolytisch in einem wäßrigen oder alkoholischen Lösungsmittel, z. B. in Methanol/Wasser, Ethanol/Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser, Dioxan/Wasser, Dimethylformamid/-Wasser, Methanol oder Ethanol in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C,

oder vorteilhafterweise durch Umamidierung mit einer organischen Base wie Ammoniak, Butylamin, Dimethylamin oder Piperidin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Dimethylformamid und deren Gemischen oder in einem Überschuß des eingesetztenamins bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C, durchgeführt.

Die Abspaltung von einer verwendeten Festphase erfolgt vorzugsweise mittels Trifluoressigsäure und Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 35°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

b. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₂ mit Ausnahme der Carboxygruppe wie eingangs erwähnt definiert ist:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_1 und R_3 bis R_5 wie eingangs erwähnt definiert sind, oder deren reaktionsfähigen Derivaten mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

$H-R_{19}$ (X),

in der

R_{19} ein C_{1-6} -Alkanol, ein C_{4-7} -Cycloalkanol oder ein aromatischer Alkohol, ein C_{1-6} -Alkanol, der im Alkylteil terminal durch eine Phenyl-, Heteroaryl-, Carboxy-, C_{1-3} -Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C_{1-3} -Alkylamino-carbonyl- oder Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist, ein C_{2-6} -Alkanol, der im Alkylteil terminal durch ein Chloratom oder eine Hydroxy-, C_{1-3} -Alkoxy-, Amino-, C_{1-3} -Alkylamino- oder Di- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-aminogruppe substituiert ist, eine Amino- oder Methylaminogruppe, eine in 2-Position der Ethylgruppe gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder C_{1-3} -Alkoxygruppe substituierte Ethylaminogruppe oder eine Di- $(C_{1-2}$ -Alkyl)-aminogruppe bedeutet. Die Veresterung oder Amidierung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Acetonitril, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt. Hierbei wird die Umsetzung mit einer entsprechenden Säure vorzugsweise in Gegenwart eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlorameisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxybenzotriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxybenzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylaminopyridin, N-Methylmorpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, und die Acylierung mit einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung wie deren Anhydrid, Ester, Imidazole oder Halogenide gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin oder N-Methylmorpholin bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, durchgeführt.

c. Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 eine durch die Gruppe R_7 substituierte C_{1-4} -Alkylgruppe darstellt, wobei

R_7 eine Amino-, C_{1-7} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-7}$ -Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-Phenyl- C_{1-3} -alkyl-amino-, Phenyl- C_{1-3} -alkylamino-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-phenyl- C_{1-3} -alkylamino- oder Di-(phenyl- C_{1-3} -alkyl)-aminogruppe, eine ω -Hydroxy- C_{2-3} -alkyl-amino-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)- ω -hydroxy- C_{2-3} -alkyl-amino-, Di- $(\omega$ -Hydroxy- C_{2-3} -alkyl)-amino-, Di- $(\omega$ - $(C_{1-3}$ -Alkoxy)- C_{2-3} -alkyl)-amino- oder N-(Dioxolan-2-yl)- C_{1-3} -alkyl-aminogruppe, eine C_{1-3} -Alkylcarbonylamino- C_{2-3} -alkyl-amino- oder C_{1-3} -Alkylcarbonylamino- C_{2-3} -alkyl-N- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe, eine C_{1-3} -Alkylsulfonylamino-, N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)- C_{1-3} -alkylsulfonylamino-, C_{1-3} -Alkylsulfonylamino- C_{2-3} -alkyl-amino- oder C_{1-3} -Alkylsulfonylamino- C_{2-3} -alkyl-N- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe, eine Gruppe der Formel

$-N(R_{10})-(CH_2)_m-(CO)_n-R_{11}$ (III),

in der

R_{10} ein Wasserstoffatom, eine C_{1-3} -Alkylgruppe, eine C_{1-3} -Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, C_{1-3} -Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylsulfonylgruppe, m eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4, n die Zahl 1 und

R_{11} eine Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino-, N- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-benzylamino-, C_{1-4} -Alkoxy- oder C_{1-3} -Alkoxy- C_{1-3} -alkoxygruppe, eine in 1-Position gegebenenfalls durch eine C_{1-3} -Alkylgruppe substituierte Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-amino- C_{1-3} -alkylaminogruppe oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein

Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)-Gruppe ersetzt sein kann, bedeuten,
eine C₄₋₇-Cycloalkylamino-, C₄₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkylamino- oder C₄₋₇-Cycloalkenylaminogruppe, in der die
Position 1 des Rings nicht an der Doppelbindung beteiligt ist und wobei die vorstehend genannten Gruppen jeweils
zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine C₅₋₇-Cycloalkyl-, C₂₋₄-Alkenyl- oder C₁₋₄-Alkylgruppe substituiert
sein können,

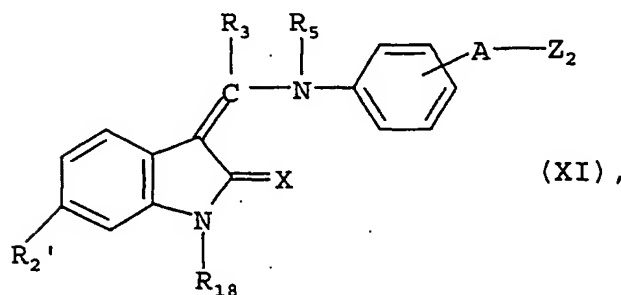
oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der
der Cycloalkylenteil mit einer Phenylgruppe oder mit einer gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iod-
atom, durch eine Nitro-, C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder Aminogruppe substituierten Oxazolo-, Imidazolo-, Thia-
zolo-, Pyridino-, Pyrazino- oder Pyrimidinogruppe kondensiert sein kann oder/und
ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe ersetzt sein
können oder/und

die Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy-
C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein kann,
jeweils die Methylengruppe in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine
Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-,
C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phe-
nyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -
N(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)-, -N(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-, -N(Benzoyl)- oder -N(Phenyl-
C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

wobei eine mit einem Imino-Stickstoffatom der Cycloalkyleniminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine
Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder in einer 5- bis 7-gliedrigen monocyclischen oder mit einer
Phenylgruppe kondensierten Cycloalkyleniminogruppe beide mit dem Imino-Stickstoffatom verknüpften Methy-
lengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,
bedeutet:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R₃, R₅ und X wie eingangs erwähnt definiert sind,

R₂' die für R₂ eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt,

R₁₈ ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe, wobei einer der Reste
R₂' und R₁₈ auch eine gegebenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann und
der andere der Reste R₂' und R₁₈ die vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, A eine C₁₋₄-Alkylgruppe und 22
eine Austrittsgruppe, beispielsweise eine Alkyl- oder Arylsulfonyloxygruppe wie die Methylsulfonyloxy-, Ethyl-
sulfonyloxy-, p-Toluolsulfonyloxy-, oder Trifluormethansulfonyloxygruppe darstellt, mit einem Amin der allge-
meinen Formel

H-R₇, (XII),

in der

R₇, die vorstehend für R₇ genannten Bedeutungen besitzt, und erforderlichenfalls anschließende Abspaltung einer
verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase.

[0022] Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Toluol, Acetonitril, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon oder deren Gemischen, gegebenenfalls unter Zusatz von Wasser als Cosolvens oder/und unter Zusatz einer inerten Hilfsbase, beispielsweise Natriumhydrogencarbonat, Pyridin, 2,4,6-Trimethylpyridin, Chinolin, Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-Ethyl-dicyclohexylamin, 1,4-Diazabicyclo[2,2,2]octan oder 1,8-Diazabicyclo[5,4,0]-undec-7-en, bei Temperaturen zwischen -50°C und +100°C, vorzugsweise zwischen -10°C und +50°C, durchgeführt, wobei eine verwendete Schutzgruppe infolge Umamidierung gleichzeitig abgespalten werden kann.

[0023] Die gegebenenfalls erforderliche Abspaltung einer verwendeten Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder von einer Festphase erfolgt wie vorstehend unter Verfahren (a) beschrieben.

[0024] Erhält man erfindungsgemäß eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxy-carbonylgruppe enthält, so kann diese mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt werden, oder eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, so kann diese mittels reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylamino- oder Dialkylaminoverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, so kann diese mittels Acylierung oder Sulfonierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonylverbindung übergeführt werden, oder eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, so kann diese mittels Veresterung oder Amidierung in eine entsprechende Ester- oder Aminocarbonylverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Cycloalkyleniminogruppe enthält, in der eine Methylengruppe durch ein Schwefelatom ersetzt ist, so kann diese mittels Oxidation in eine entsprechende Sulfinyl- oder Sulfonylverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, so kann diese mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt werden, oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₄ eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Aminoalkyl- oder N-Alkylaminogruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, so kann diese anschliessend mittels Umsetzung mit einem entsprechenden Cyanat, Isocyanat oder Carbamoylhalogenid in eine entsprechende Harnstoffverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden oder

eine Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₄ eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Aminoalkyl- oder N-Alkylaminogruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, so kann diese anschliessend mittels Umsetzung mit einer entsprechenden Amidinogruppe übertragenden Verbindung oder durch Umsetzung mit einem entsprechenden Nitril in eine entsprechende Guanidinoverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden.

[0025] Die anschließende Hydrolyse erfolgt vorzugsweise in einem wässrigen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, Methanol/Wasser, Ethanol/Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

[0026] Die anschließende reduktive Alkylierung wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Methanol/Wasser, Methanol/Wasser/Ammoniak, Ethanol, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Dimethylformamid gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure in Gegenwart von katalytisch angeregtem Wasserstoff, z. B. von Wasserstoff in Gegenwart von Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, oder in Gegenwart eines Metallhydrids wie Natriumborhydrid, Lithiumborhydrid, Natriumcyanoborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 80°C, durchgeführt.

[0027] Die anschließende Acylierung oder Sulfonylierung wird zweckmäßigerweise mit der entsprechenden freien Säure oder einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung wie deren Anhydrid, Ester, Imidazolid oder Halogenid vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Toluol, Dioxan, Acetonitril, Dimethylsulfoxid oder Dimethylformamid gegebenenfalls in Gegenwart einer anorganischen oder einer tertiären organischen Base bei Temperaturen zwischen -20 und 200°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, durchgeführt. Die Umsetzung mit der freien Säure kann gegebenenfalls in Gegenwart eines die Säure aktivierenden Mittels oder eines wasserentziehenden Mittels, z. B. in Gegenwart von Chlormeisensäureisobutylester, Orthokohlensäuretetraethylester, Orthoessigsäuretrimethylester, 2,2-Dimethoxypropan, Tetramethoxysilan, Thionylchlorid, Trimethylchlorsilan, Phosphortrichlorid, Phosphorpentoxid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/N-Hydroxysuccinimid, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid/1-Hydroxy-benzotriazol, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat, 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluorborat/1-Hydroxy-benzotriazol, N,N'-Carbonyldiimidazol oder Triphenylphosphin/Tetrachlorkohlenstoff, und gegebenenfalls unter Zusatz einer Base wie Pyridin, 4-Dimethylamino-pyridin, N-Methyl-morpholin oder Triethylamin zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, erfolgen. Die Umsetzung mit einer entsprechenden reaktionsfähigen Verbindung kann gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin, N-Ethyl-diisopropylamin, N-Methyl-morpholin oder Pyridin oder bei Verwendung eines Anhydrids bei Gegenwart der entsprechenden Säure bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 50 und 100°C, erfolgen.

[0028] Die anschließende Veresterung oder Amidierung wird zweckmäßigerweise durch Umsetzung eines reaktionsfähigen entsprechenden Carbonsäurederivates mit einem entsprechenden Alkohol oder Amin wie vorstehend beschrieben durchgeführt.

[0029] Die anschließende Oxidation des Schwefelatoms wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, z. B. in Wasser, Wasser/Pyridin, Aceton, Methylenchlorid, Essigsäure, Essigsäure/Acetanhydrid, verdünnter Schwefelsäure oder Trifluoressigsäure, je nach dem verwendeten Oxidationsmittel zweckmäßigerweise bei Temperaturen zwischen -80 und 100°C durchgeführt.

[0030] Zur Herstellung einer entsprechenden Sulfinylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation zweckmäßigerweise mit einem Äquivalent des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z. B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig, Trifluoressigsäure oder Ameisensäure bei 0 bis 20°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C, mit einer Persäure wie Perameisensäure in Eisessig oder Trifluoressigsäure bei 0 bis 50°C oder mit m-Chlorperbenzoesäure in Methylenchlorid, Chloroform oder Dioxan bei -20 bis 80°C, mit Natriummeterjodat in wässrigem Methanol oder Ethanol bei -15 bis 25°C, mit Brom in Eisessig oder wässriger Essigsäure gegebenenfalls in Gegenwart einer schwachen Base wie Natriumacetat, mit N-Bromsuccinimid in Ethanol, mit tert.-Butylhypochlorit in Methanol bei -80 bis -30°C, mit Iodbenzodichlorid in wässrigem Pyridin bei 0 bis 50°C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20°C, mit Chromsäure in Eisessig oder in Aceton bei 0 bis 20°C und mit Sulfurylchlorid in Methylenchlorid bei -70°C, der hierbei erhaltene Thioether-Chlor-Komplex wird zweckmäßigerweise mit wässrigem Ethanol hydrolysiert.

[0031] Zur Herstellung einer Sulfonylverbindung der allgemeinen Formel I wird die Oxidation ausgehend von einer entsprechenden Sulfinylverbindung zweckmäßigerweise mit einem oder mehr Äquivalenten des verwendeten Oxidationsmittels oder ausgehend von einer entsprechenden Mercaptoverbindung zweckmäßigerweise mit zwei oder mehr Äquivalenten des verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z. B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig/Acetanhydrid, Trifluoressigsäure oder in Ameisensäure bei 20 bis 100°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C, mit einer Persäure wie Peramei-

sensäure oder m-Chlorperbenzoesäure in Eisessig, Trifluoressigsäure, Methylenchlorid oder Chloroform bei Temperaturen zwischen 0 und 60°C, mit Salpetersäure in Eisessig bei 0 bis 20°C, mit Chromsäure, Natriumperjodat oder Kaliumpermanganat in Essigsäure, Wasser/Schwefelsäure oder in Aceton bei 0 bis 20°C.

[0032] Die anschließende Reduktion einer Nitrogruppe erfolgt vorzugsweise hydrogenolytisch, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle oder Raney-Nickel in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure oder Eisessig bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

[0033] Die anschließende Herstellung einer entsprechenden Harnstoffverbindung der allgemeinen Formel I wird zweckmäßigerweise mit einem anorganischen Cyanat oder einem entsprechenden Isocyanat oder Carbamoylchlorid vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid und gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei der Raumtemperatur, durchgeführt.

[0034] Die anschließende Herstellung einer entsprechenden Guanidinoverbindung der allgemeinen Formel I wird zweckmäßigerweise durch Umsetzung mit einer die Amidinogruppe übertragenden Verbindung wie 3,5-Dimethylpyrazol-1-carbonsäureamidin vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Dimethylformamid und gegebenenfalls in Gegenwart einer tertiären organischen Base wie Triethylamin bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise bei der Raumtemperatur, durchgeführt.

[0035] Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Carboxy-, Hydroxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

[0036] Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Carboxygruppe die Trimethylsilyl-, Methyl-, Ethyl-, tert. Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und als Schutzrest für eine Hydroxy-, Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Trifluoracetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl-, tert. Butoxycarbonyl-, Benzyloxycarbonyl-, Benzyl-, Methoxybenzyl- oder 2,4-Dimethoxybenzylgruppe und für die Aminogruppe zusätzlich die Phthalylgruppe in Betracht.

[0037] Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt beispielsweise hydrolytisch in einem wäßrigen Lösungsmittel, z. B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Trifluoressigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 10 und 50°C.

[0038] Die Abspaltung eines Benzyl-, Methoxybenzyl- oder Benzyloxycarbonylrestes erfolgt jedoch beispielsweise hydrogenolytisch, z. B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester, Dimethylformamid, Dimethylformamid/Aceton oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure oder Eisessig bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

[0039] Die Abspaltung einer Methoxybenzylgruppe kann auch in Gegenwart eines Oxidationsmittels wie Cer(IV)ammoniumnitrat in einem Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Acetonitril oder Acetonitril/Wasser bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, erfolgen.

[0040] Die Abspaltung eines 2,4-Dimethoxybenzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise in Trifluoressigsäure in Gegenwart von Anisol.

[0041] Die Abspaltung eines tert. Butyl- oder tert. Butyloxycarbonylrestes erfolgt vorzugsweise durch Behandlung mit einer Säure wie Trifluoressigsäure oder Salzsäure gegebenenfalls unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Methylenchlorid, Dioxan, Essigester oder Ether.

[0042] Die Abspaltung eines Phthalylrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart von Hydrazin oder eines primären Amins wie Methylamin, Ethylamin oder n-Butylamin in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, Toluol/Wasser oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 50°C.

[0043] Ferner können erhaltene chirale Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Enantiomeren und/oder Diastereomeren aufgetrennt werden.

[0044] So lassen sich beispielsweise die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welche in Racematen auftreten, nach an sich bekannten Methoden (siehe Allinger N. L. und Eliel E. L. in "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) in ihre optischen Antipoden und Verbindungen der allgemeinen Formel I mit mindestens 2 asymmetrischen Kohlenstoffatomen auf Grund ihrer physikalisch-chemischen Unterschiede nach an sich bekannten Methoden, z. B. durch Chromatographie und/oder fraktionierte Kristallisation, in ihre Diastereomeren auftrennen, die, falls sie in racemischer Form anfallen, anschließend wie oben erwähnt in die Enantiomeren getrennt werden können.

[0045] Die Enantiomerentrennung erfolgt vorzugsweise durch Säulentrennung an chiralen Phasen oder durch Umkristallisieren aus einem optisch aktiven Lösungsmittel oder durch Umsetzen mit einer, mit der racemischen Verbindung Salze oder Derivate wie z. B. Ester oder Amide bildenden optisch aktiven Substanz, insbesondere Säuren und ihre aktivierten Derivate oder Alkohole, und Trennen des auf diese Weise erhaltenen Gemisches diastereomerer Salze oder Derivate, z. B. auf Grund von verschiedenen Löslichkeiten, wobei aus den reinen diastereomeren Salzen oder Derivaten die freien Antipoden durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt werden können. Besonders gebräuchliche, optisch aktive Säuren sind z. B. die D- und L-Formen von Weinsäure, Dibenzoylweinsäure, Di-o-Tolylweinsäure, Apfelsäure, Mandelsäure, Camphersulfonsäure, Glutaminsäure, N-Acetylglutaminsäure, Asparaginsäure, N-Acetyl-asparaginsäure oder Chinasäure. Als optisch aktiver Alkohol kommt beispielsweise (+)- oder (-)-Menthol und als optisch aktiver Acylrest in Amiden beispielsweise der (+)- oder (-)-Menthylloxycarbonylrest in Betracht.

[0046] Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Maleinsäure oder Methansulfonsäure in Betracht.

[0047] Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der Formel I, falls diese eine Carboxygruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Ethanolamin, Diethanolamin und Triethanolamin in Betracht.

[0048] Die als Ausgangsprodukte verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln VII bis XII sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren oder können nach den vorstehend und in den Beispielen beschriebenen Verfahren erhalten werden. Beispielsweise werden die Verbindungen der allgemeinen Formel IX in der deutschen Patentanmeldung 198 24 922.5 beschrieben. Ferner sind die Verbindungen der allgemeinen XI aus den Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R₄ eine im Alkylteil durch eine Hydroxygruppe substituierte C₁₋₄-Alkyl-phenylgruppe darstellt, beispielsweise durch Umsetzung mit Alkyl- oder Arylsulfonylchloriden zugänglich.

[0049] Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₁ ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest darstellt, wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen, vor allem auf Rezeptor-Tyrosinkinasen wie VEGFR₂, PDGFR α , PDGFR β , FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, IGF1R und HGFR, sowie auf Komplexe von CDK's (Cyclin Dependent Kinases) wie CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 und CDK9 mit ihren spezifischen Cyclinen (A, B1, B2, C, D1, D2, D3, E, F, G1, G2, H, I und K) und auf virales Cyclin, auf die Proliferation kultivierter humaner Zellen, insbesondere die von Endothelzellen, z. B. bei der Angiogenese, aber auch auf die Proliferation anderer Zellen, insbesondere von Tumorzellen.

[0050] Die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen wurde nach folgendem Standardverfahren wie folgt geprüft:

Humane Nabelschnur Endothelzellen (HUVEC) wurden in IMDM (Gibco BRL), supplementiert mit 10% foetalem Rinderserum (FBS) (Sigma), 50 μ M β -Mercaptoethanol (Fluka), Standardantibiotika, 15 μ g/ml Endothelzellwachstumsfaktor (ECGS, Collaborative Biomedical Products) und 100 μ g/ml Heparin (Sigma) auf Gelatine-beschichteten Kulturflecken (0.2% Gelatine, Sigma) bei 37°C, 5% CO₂ in wassergesättigter Atmosphäre kultiviert.

[0051] Zur Untersuchung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurden die Zellen für 16 Stunden "gehungert", d. h. in Kulturmedium ohne Wachstumsfaktoren (ECGS + Heparin) gehalten. Die Zellen wurden mittels Trypsin/EDTA von den Kulturflecken abgelöst und einmal in serumhaltigem Medium gewaschen. Anschließend wurden 2,5 \times 10³ Zellen pro well ausgesät.

[0052] Die Proliferation der Zellen wurde mit 5 ng/ml VEGF₁₆₅ (vascular endothelial growth factor; H. Weich, GBF Braunschweig) und 10 μ g/ml Heparin stimuliert. Pro Platte wurden jeweils 6 wells als Kontrollwert nicht stimuliert.

[0053] Die erfindungsgemäßen Verbindungen wurden in 100% Dimethylsulfoxid gelöst und in verschiedenen Verdünnungen als Dreifachbestimmungen den Kulturen zugefügt, wobei die maximale Dimethylsulfoxid-Konzentration 0.3% betrug.

[0054] Die Zellen wurden für 76 Stunden bei 37°C inkubiert, dann wurde für weitere 16 Stunden ³H-Thymidin (0.1 μ Ci/well, Amersham) zugegeben, um die DNA Synthese zu bestimmen. Anschließend wurden die radioaktiv markierten Zellen auf Filtermatten immobilisiert und die eingebaute Radioaktivität in einem β -counter bestimmt. Zur Bestimmung der inhibitorischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde der Mittelwert der nicht-stimulierten Zellen vom Mittelwert der Faktor-stimulierten Zellen (in Anwesenheit oder Abwesenheit der erfindungsgemäßen Verbindungen) subtrahiert.

[0055] Die relative Zellproliferation wurde in Prozent der Kontrolle (HUVEC ohne Inhibitor) berechnet und die Wirkstoffkonzentration, die die Proliferation der Zellen zu 50% hemmt (IC₅₀), abgeleitet.

[0056] Beispielsweise werden die Testergebnisse der folgenden Verbindungen (a) bis (s) der allgemeinen Formel I angegeben:

- (a) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,
- (b) 3-Z-[(1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon,
- (c) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (d) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,
- (e) 3-Z-[1-(4-(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,
- (f) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,
- (g) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,
- (h) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,
- (i) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (j) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-dimethylaminocarbonylmethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (k) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (l) 3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (m) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (n) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (o) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
- (p) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-me-

thoxycarbonyl-2-indolinon,

(q) 3-Z-[1-(4-(N-((2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl)-N-methylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,

(r) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und

(s) 3-Z-[1-(4-Methylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon.

5

[0057] Die nachfolgende Tabelle enthält die gefundenen Ergebnisse:

Verbindung	IC ₅₀ [μM]
(a)	0.04
(b)	0.35
(c)	0.01
(d)	0.02
(e)	0.05
(f)	0.01
(g)	0.003
(h)	0.01
(i)	0.03
(j)	0.02
(k)	0.03
(l)	0.1
(m)	0.02
(n)	0.02
(o)	0.01
(p)	0.02
(q)	0.02
(r)	0.01
(s)	0.04

10

15

20

25

30

35

40

45

[0058] Auf Grund ihrer Hemmwirkung auf die Proliferation von Zellen, insbesondere von Endothelzellen und von Tumorzellen, eignen sich die Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Behandlung von Krankheiten, in denen die Proliferation von Zellen, insbesondere die von Endothelzellen, eine Rolle spielt.

50

[0059] So stellt beispielsweise die Proliferation von Endothelzellen und die damit verbundene Neovaskularisierung einen entscheidenden Schritt bei der Tumprogression dar (Folkman J. et al., Nature 339, 58–61, (1989); Hanahan D. und Folkman J., Cell 86, 353–365, (1996)). Weiterhin ist die Proliferation von Endothelzellen auch bei Hämangiomen, bei der Metastasierung, der rheumatischen Arthritis, der Psoriasis und der okularen Neovaskularisierung von Bedeutung (Folkman J., Nature Med. 1, 27–31, (1995)). Der therapeutische Nutzen von Inhibitoren der Endothelzellproliferation wurde im Tiermodell beispielsweise von O'Reilly et al. und Parangi et al. gezeigt (O'Reilly M. S. et al., Cell 88, 277–285, (1997); Parangi S. et al., Proc Natl Acad Sci USA 93, 2002–2007, (1996)).

55

[0060] Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Tautomeren, deren Stereoisomere oder deren physiologisch verträglichen Salze eignen sich somit beispielsweise zur Behandlung von Tumoren (z. B. Plattenepithelkarzinom, Astrozytom, Kahosi's Sarkom, Glioblastom, Lungenkrebs, Blasenkrebs, Hals- und Nackenkarzinom, Melanom, Ovarkarzinom, Prostatakarzinom, Brustkrebs, kleinzelliges Lungenkarzinom, Gliom, Colorektalkarzinom, urogenital Krebs und gastrointestinal Karzinom sowie hämatologischer Krebserkrankungen, wie multiples Myelom), Psoriasis, Arthritis (z. B. rheumatoide Arthritis), Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen (z. B. diabetische Retinopathie), neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen (z. B. Glomerulonephritis), diabetische Nephropathie, maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopathische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen (z. B. Leberzirrhose), mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des Nervengewebes und zur Hemmung der Reocclusion von Gefäßen nach Ballonkatheterbehandlung, bei der Gefäßprothetik oder nach dem Einsetzen von mechanischen Vorrichtungen zum Offenhalten von Gefäßen (z. B. Stents), oder anderen Er-

60

65

krankungen, bei denen Zellproliferation oder Angiogenese eine Rolle spielen.

[0061] Auf Grund ihrer biologischen Eigenschaften können die erfindungsgemäßen Verbindungen allein oder in Kombination mit anderen pharmakologisch wirksamen Verbindungen angewendet werden, beispielsweise in der Tumorthherapie in Monotherapie oder in Kombination mit anderen Anti-Tumor Therapeutika, beispielsweise in Kombination mit Topoisomerase-Inhibitoren (z. B. Etoposide), Mitoseinhibitoren (z. B. Vinblastin, Taxol), mit Nukleinsäuren interagierenden Verbindungen (z. B. cis-Platin, Cyclophosphamid, Adriamycin), Hormon-Antagonisten (z. B. Tamoxifen), Inhibitoren metabolischer Prozesse (z. B. 5-FU etc.), Zytokinen (z. B. Interferonen), Kinase-Inhibitoren, Antikörpern, oder auch in Kombination mit Strahlentherapie etc. Diese Kombinationen können entweder simultan oder sequentiell verabreicht werden.

[0062] Bei der pharmazeutischen Anwendung werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in der Regel bei warmblütigen Wirbeltieren, insbesondere beim Menschen, in Dosierungen von 0,01–100 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise bei 0,1–20 mg/kg verwendet. Zur Verabreichung werden diese mit einem oder mehreren üblichen inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln, z. B. mit Maisstärke, Milchezucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/-Sorbit, Wasser/Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Stearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Pulver, Injektionslösungen, Ampullen, Suspensionen, Lösungen, Sprays oder Zäpfchen eingearbeitet.

[0063] Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Verwendete Abkürzungen

FMOC = 9-Fluorenylmethoxycarbonyl

HOBT = 1-Hydroxy-1H-benzotriazol

TBTU = O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat

DBU = 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en

Herstellung der Ausgangsverbindungen

Festphasenbeispiel 1

[0064] 2,0 g Rink-Harz (MBHA-Harz, Firma Novabiochem) läßt man in 30 ml Dimethylformamid quellen. Anschließend gibt man 40 ml 30%iges Piperidin in Dimethylformamid zu und schüttelt 7 Minuten, um die FMOC-Schutzgruppe abzuspalten. Dann wird das Harz mehrmals mit Dimethylformamid gewaschen. Anschließend gibt man 0,4 g 2-Indolinon-6-carbonsäure (Herstellung analog Langenbeck et al., Justus Liebigs Ann. Chem. 499, 201–208 (1932)), 297 mg HOBT, 706 mg TBTU und 0,9 ml N-Ethyl-diisopropylamin in 30 ml Dimethylformamid zu und schüttelt 1 Stunde. Dann wird die Lösung abgesaugt und das Harz fünfmal mit 30 ml Dimethylformamid und dreimal mit 30 ml Methylenchlorid gewaschen. Zum Trocknen wird Stickstoff durch das Harz geblasen.

Ausbeute: 1,9 g beladenes Harz

Festphasenbeispiel II

[0065] 1,9 g des gemäß Beispiel I erhaltenen Harzes werden mit 6 ml Acetanhydrid und 6 ml Orthobenzoesäuretriethylester 3 Stunden bei 110°C gerührt. Danach läßt man abkühlen und wäscht das Harz mit Dimethylformamid und anschließend mit Methylenchlorid.

Ausbeute: 1,9 g feuchtes Harz

[0066] Analog Beispiel II werden folgende beladene Harze hergestellt:

(1) Mit 3-Z-(1-Ethoxy-methylen)-6-carbamoyl-2-indolinon belegtes Harz

Hergestellt durch Umsetzung des gemäß Beispiel I erhaltenen Harzes mit Orthoameisensäuretriethylester

(2) Mit 3-Z-(1-Methoxy-1-methyl-methylen)-6-carbamoyl-2-indolinon belegtes Harz

Hergestellt durch Umsetzung des gemäß Beispiel I erhaltenen Harzes mit Orthoessigsäuretrimethylester

(3) Mit 3-Z-(1-Methoxy-1-ethyl-methylen)-6-carbamoyl-2-indolinon belegtes Harz

Hergestellt durch Umsetzung des gemäß Beispiel I erhaltenen Harzes mit Orthopropionsäuretrimethylester

(4) Mit 3-Z-(1-Methoxy-1-propyl-methylen)-6-carbamoyl-2-indolinon belegtes Harz

Hergestellt durch Umsetzung des Produktes aus Beispiel I und Orthobuttersäuretrimethylester

Beispiel III

N-(4-Nitrophenyl)-N-methyl-methansulfonamid

[0067] 3,0 g N-Methyl-4-nitroanilin werden in 20 ml Pyridin gelöst und 2,4 g Methansulfonsäurechlorid bei Raumtemperatur zugetropft. Das Gemisch wird für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird das Gemisch auf Wasser gegossen, der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und bei 50°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 4,0 g (87% der Theorie),

R_f-Wert: 0,5 (Kieselgel, Essigester/Toluol = 7 : 3)

Schmelzpunkt: 107–108°C

Beispiel IV

N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-4-nitroanilin

[0068] 38.9 g N-Methylsulfonyl-4-nitroanilin werden in 2.0 l Aceton gelöst, 51.9 g 1-Chlor-2-dimethylamino-ethan, 5
77.4 g Kaliumcarbonat und 5.0 g Natriumiodid zugesetzt und das Gemisch insgesamt 4 Tage bei 50°C gerührt, wobei
nach 12 Stunden weitere 25.9 g 1-Chlor-2-dimethylamino-ethan, 49.8 g Kaliumcarbonat und 5.0 g Natriumiodid in
500 ml Aceton und nach 36 Stunden weitere 26.0 g 1-Chlor-2-dimethylamino-ethan, 50.0 g Kaliumcarbonat und 5.0 g
Natriumiodid in 100 ml Aceton zugesetzt werden. Nach dieser Zeit wird der Ansatz filtriert und das Filtrat eingengt.
Der Rückstand wird mit Ether verrührt, abgesaugt und bei 40°C getrocknet. 10
Ausbeute: 25.3 g (49% der Theorie),
R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9 : 1 : 0.1)
C₁₁H₁₇N₃O₄S
ESI-Massenspektrum: m/z = 288 [M + H⁺]
[0069] Analog Beispiel IV werden folgende Verbindungen hergestellt: 15

- (1) 4-[N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino]-nitrobenzol
- (2) N-Carboxymethyl-N-methylsulfonyl-4-nitroanilin
- (3) N-Cyanomethyl-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin
- (4) 4-[N-(2-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-ethyl)-N-methylsulfonylamino]-nitrobenzol 20
- (5) 4-[N-(3-Phthalimido-2-yl-propyl)-N-methylsulfonyl-amino]-nitrobenzol
- (6) 4-[N-(3-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-propyl)-N-methylsulfonyl-amino]-nitrobenzol

Beispiel V

N-(Dimethylaminocarbonyl-methyl)-N-methylsulfonyl-4-nitroanilin

[0070] 7.0 g N-Carboxymethyl-N-methylsulfonyl-4-nitroanilin, 2.5 g Dimethylaminhydrochlorid, 8.1 g TBTU und
3.9 g HOBT werden in 125 ml Dimethylformamid gelöst und bei 0°C 17.6 ml N-Ethyl-diisopropylamin zugegeben. Das
Gemisch wird 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit 1 l Wasser verdünnt und der ausgefallene Niederschlag abge-
saugt. Nach Waschen mit Wasser, Ethanol und Ether wird der Rückstand bei 70°C im Vakuum getrocknet.
Ausbeute: 5.3 g (69% der Theorie),
R_F-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)
C₁₁H₁₅N₃O₅S 35
ESI-Massenspektrum: m/z = 300 [M - H⁻]
[0071] Analog Beispiel V werden folgende Verbindungen hergestellt:

- (1) 4-[(N-Dimethylaminocarbonylmethyl)-amino]-nitrobenzol
Hergestellt aus 4-(N-Carboxymethyl-amino)-nitrobenzol und Dimethylaminhydrochlorid 40
- (2) 4-(N-Methylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-nitrobenzol
Hergestellt aus N-Carboxymethyl-N-methylsulfonyl-4-nitroanilin und Methylaminhydrochlorid
- (3) 4-[(N-(Methylcarbamoyl-methyl)-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol
Hergestellt aus 4-[(N-Carboxymethyl-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol und Methylaminhydrochlorid
- (4) 4-[(N-(Dimethylcarbamoyl-methyl)-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol 45
Hergestellt aus 4-[(N-Carboxymethyl-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol und Dimethylaminhydrochlorid

Beispiel VI

4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino]-nitrobenzol

[0072] 3.6 g 4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-nitrobenzol (nach Gabbay et al., J. Am. Chem. Soc. 91, 5136 (1969))
werden in 50 ml Methylenchlorid gelöst und 5.0 ml Triethylamin zugegeben. Zu dieser Mischung werden langsam
1.3 ml Acetylchlorid bei Raumtemperatur zugetropft und das Gemisch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach die-
ser Zeit werden nochmals 5.0 ml Triethylamin und 1.3 ml Acetylchlorid zugegeben und weitere 2 Stunden am Rückfluß
gekocht. Das Lösungsmittel wird abgezogen, der Rückstand in Essigester aufgenommen und die organische Phase zwei-
mal mit Wasser ausgeschüttelt. Nach Trocknen über MgSO₄ wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand im
Vakuum getrocknet.
Ausbeute: 2.0 g (45% der Theorie),
R_F-Wert: 0.55 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9 : 1 : 0.1)
C₁₂H₁₇N₃O₃ 60
ESI-Massenspektrum: m/z = 252 [M + H⁺]
[0073] Analog Beispiel VI werden folgende Verbindungen hergestellt: 65

- (1) 4-[N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino]-nitrobenzol
Hergestellt aus 4-(3-Dimethylamino-propylamino)-nitrobenzol (nach Gabbay et al., J. Am. Chem. Soc. 91, 5136
(1969) und Acetylchlorid

- (2) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propionyl-amino]-nitrobenzol
Hergestellt aus 4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-nitrobenzol und Propionylchlorid
- (3) 4-[N-Acetyl-N-(dimethylaminocarbonylmethyl)-amino]-nitrobenzol
Hergestellt aus 4-[N-(Dimethylaminocarbonylmethyl)-amino]-nitrobenzol und Acetylchlorid
- (4) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-butyryl-amino]-nitrobenzol
Hergestellt aus 4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-nitrobenzol und Butyrylchlorid
- (5) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-isobutyryl-amino]-nitrobenzol
Hergestellt aus 4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-nitrobenzol und Isobutyrylchlorid
- (6) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-benzoyl-amino]-nitrobenzol
Hergestellt aus 4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-nitrobenzol und Benzoylchlorid
- (7) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino]-1,3-dinitrobenzol
Hergestellt aus 4-(2-Dimethylamino-ethyl-amino)-1,3-dinitrobenzol und Acetylchlorid
- (8) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(furan-2-carbonyl)-amino]-nitrobenzol
Hergestellt aus 4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-nitrobenzol und Furan-2-carbonylchlorid
- (9) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(2-methoxy-benzoyl)-amino]-nitrobenzol
Hergestellt aus 4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-nitrobenzol und 2-Methoxy-benzoylchlorid
- (10) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(pyridin-3-carbonyl)-amino]-nitrobenzol
Hergestellt aus 4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-nitrobenzol und Nicotinsäurechlorid
- (11) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(phenyl-acetyl)-amino]-nitrobenzol
Hergestellt aus 4-(2-Dimethylamino-ethylamino)-nitrobenzol und Phenylacetyl-chlorid
- (12) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino]-3-bromnitrobenzol
Hergestellt aus 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-amino]-3-bromnitrobenzol und Acetylchlorid
- (13) N-Acryloyl-N-methyl-4-nitro-anilin
Hergestellt aus 4-Methylamino-nitrobenzol und Acrylsäurechlorid
- (14) N-Acryloyl-N-isopropyl-4-nitro-anilin
Hergestellt aus 4-Isopropylamino-nitrobenzol und Acrylsäurechlorid
- (15) N-Acryloyl-N-benzyl-4-nitro-anilin
Hergestellt aus 4-Benzylamino-nitrobenzol und Acrylsäurechlorid
- (16) N-Bromacetyl-N-methyl-4-nitro-anilin
Hergestellt aus 4-Methylamino-nitrobenzol und Bromacetylchlorid
- (17) N-Bromacetyl-N-isopropyl-4-nitro-anilin
Hergestellt aus 4-Isopropylamino-nitrobenzol und Bromacetylchlorid
- (18) N-Bromacetyl-N-benzyl-4-nitro-anilin
Hergestellt aus 4-Benzylamino-nitrobenzol und Bromacetylchlorid

Beispiel VII

N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-methyl-4-nitro-anilin

[0074] 1.8 g Dimethylaminhydrochlorid und 5.5 g Kaliumcarbonat werden in 80 ml Aceton vorgelegt und 4.2 g N-Bromacetyl-N-methyl-4-nitroanilin in drei Portionen bei Raumtemperatur zugegeben. Das Gemisch wird für 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird das Gemisch filtriert und das Filtrat eingedunstet. Der Rückstand wird in Essigester gelöst, zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und schließlich einrotiert.

Ausbeute: 2.8 g (79% der Theorie),
R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Essigester/Methanol = 7 : 3)
Schmelzpunkt: 121–122°C

[0075] Analog Beispiel VII werden folgende Verbindungen hergestellt:

- (1) N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-4-nitroanilin
- (2) N-(Morpholin-4-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-4-nitroanilin
- (3) N-[(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl]-N-methyl-4-nitroanilin
- (4) N-(Pyrrolidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-4-nitroanilin
- (5) N-[(N-Aminocarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl]-N-methyl-4-nitroanilin
- (6) N-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl]-N-methyl-4-nitroanilin
- (7) N-[Di-(2-methoxyethyl)-amino-methylcarbonyl]-N-methyl-4-nitroanilin
- (8) N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-isopropyl-4-nitro-anilin
- (9) N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-isopropyl-4-nitroanilin
- (10) N-[(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl]-N-isopropyl-4-nitro-anilin
- (11) N-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl]-N-benzyl-4-nitro-anilin
- (12) N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-benzyl-4-nitro-anilin
- (13) N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-benzyl-4-nitro-anilin
- (14) N-[Di-(2-hydroxyethyl)-amino-methylcarbonyl]-N-methyl-4-nitroanilin
- (15) N-[(N-(2-Methoxyethyl)-N-methyl-amino)-methylcarbonyl]-N-methyl-4-nitroanilin
- (16) N-[(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino)-methylcarbonyl]-N-methyl-4-nitroanilin
- (17) N-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl]-N-methyl-4-nitroanilin
- (18) N-(Imidazol-1-yl)-methylcarbonyl]-N-methyl-4-nitroanilin
- (19) N-(Phthalimido-2-yl)-methylcarbonyl]-N-methyl-4-nitroanilin

Beispiel VIII

N-[(2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl]-N-benzyl-4-nitro-anilin

5

[0076] 0.5 g Dimethylaminhydrochlorid, 1.1 ml Triethylamin und 1.2 g N-Acryloyl-N-benzyl-4-nitro-anilin werden in 50 ml Methanol gelöst und für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird das Gemisch eingeeengt. Der Rückstand wird über eine Aluminiumoxidsäule (Aktivität 2-3) mit Methylenchlorid/Ethanol 50 : 1 als Laufmittel aufgereinigt.

10

Ausbeute: 1.4 g (98% der Theorie),

R_F-Wert: 0.8 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 20 : 1)

Schmelzpunkt: 73°C

[0077] Analog Beispiel VIII werden folgende Verbindungen hergestellt:

15

(1) N-[(2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl]-N-isopropyl-4-nitroanilin

Hergestellt aus N-Acryloyl-N-isopropyl-4-nitro-anilin und Dimethylaminhydrochlorid

(2) N-[(2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl]-N-methyl-4-nitroanilin

Hergestellt aus N-Acryloyl-N-methyl-4-nitro-anilin und Dimethylaminhydrochlorid

(3) N-[(2-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-ethyl)-carbonyl]-N-methyl-4-nitro-anilin

20

Hergestellt aus N-Acryloyl-N-methyl-4-nitro-anilin und N-tert.Butoxycarbonyl-piperazin

(4) N-[(2-(Piperidin-1-yl)-ethyl)-carbonyl]-N-methyl-4-nitroanilin

Hergestellt aus N-Acryloyl-N-methyl-4-nitro-anilin und Piperidin

(5) N-[(2-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-ethyl)-carbonyl]-N-methyl-4-nitro-anilin

Hergestellt aus N-Acryloyl-N-methyl-4-nitro-anilin und N-Benzyl-N-methyl-amin

25

Beispiel IX

4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-nitrobenzol

30

[0078] 31.5 g 4-Chlor-1-nitrobenzol und 44.4 ml 1-Methylpiperazin werden zusammengegeben und 18 Stunden bei 90°C gerührt. Anschließend wird die Lösung auf Eiswasser gegossen und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Ethanol/Wasser 1 : 1 umkristallisiert. Der Rückstand wird im Vakuum bei 75°C getrocknet.

35

Ausbeute: 44.0 g (99% der Theorie),

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1)

Schmelzpunkt: 108-112°C

[0079] Analog Beispiel IX werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methyl-4-nitroanilin

40

Hergestellt aus 1-Fluor-4-nitrobenzol und 1-Dimethylamino-2-methylamino-ethan

(2) N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methyl-4-nitroanilin

Hergestellt aus 1-Fluor-4-nitrobenzol und 1-Dimethylamino-3-methylamino-propan

(3) 4-(N-Carboxymethyl-amino)-nitrobenzol

Hergestellt aus 1-Fluor-4-nitrobenzol und Glycin

45

(4) N-Cyclohexyl-p-phenylendiamin

Hergestellt aus 1-Fluor-4-nitrobenzol und Cyclohexylamin

(5) 6-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-3-phthalimido-2-yl-nitrobenzol

Hergestellt aus 2-Nitro-4-phthalimido-2-yl-fluorbenzol, N-(2-Dimethylamino-ethyl)-methansulfonamid und Natriumhydrid als Base

50

(6) 6-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-1,3-dinitrobenzol

Hergestellt aus 2,4-Dinitro-chlorbenzol, N-(2-Dimethylaminoethyl)-methansulfonamid und Natriumhydrid als Base

(7) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-3-chlor-nitrobenzol

Hergestellt aus 2-Fluor-5-nitro-chlorbenzol, N-(2-Dimethylamino-ethyl)-methansulfonamid und Natriumhydrid als Base

55

(8) 4-(2-Dimethylamino-ethyl-amino)-1,3-dinitrobenzol

Hergestellt aus 1-Chlor-2,4-dinitro-benzol und N,N-Dimethylethylendiamin

(9) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(ethylsulfonyl)-amino]-nitrobenzol

Hergestellt aus 1-Fluor-4-nitro-benzol, N-(2-Dimethylaminoethyl)-ethansulfonamid und Natriumhydrid als Base

60

(10) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(propylsulfonyl)-amino]-nitrobenzol

Hergestellt aus 1-Fluor-4-nitro-benzol, N-(2-Dimethylaminoethyl)-propansulfonamid und Natriumhydrid als Base

(11) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(butylsulfonyl)-amino]-nitrobenzol

Hergestellt aus 1-Fluor-4-nitro-benzol, N-(2-Dimethylaminoethyl)-butansulfonamid und Natriumhydrid als Base

(12) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(benzylsulfonyl)-amino]-nitrobenzol

Hergestellt aus 1-Fluor-4-nitro-benzol, N-(2-Dimethylaminoethyl)-C-phenylmethansulfonamid und Natriumhydrid als Base

65

(13) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(phenylsulfonyl)-amino]-nitrobenzol

Hergestellt aus 1-Fluor-4-nitro-benzol, N-(2-Dimethylaminoethyl)-benzolsulfonamid und Natriumhydrid als Base

(14) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(isopropylsulfonyl)-amino]-nitrobenzol

Hergestellt aus 1-Fluor-4-nitro-benzol, N-(2-Dimethylaminoethyl)-isopropylsulfonamid und Natriumhydrid als Base

(15) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-amino]-3-brom-nitrobenzol

Hergestellt aus 2-Brom-1-fluor-4-nitro-benzol und N,N-Dimethylethylendiamin

(16) 4-Isopropylamino-nitrobenzol

Hergestellt aus 1-Fluor-4-nitrobenzol und Isopropylamin

(17) 4-Benzylamino-nitrobenzol

Hergestellt aus 1-Fluor-4-nitrobenzol und Benzylamin

Beispiel X

4-(Imidazol-4-yl)-nitrobenzol

[0080] 9.5 g 2-Phenylimidazol werden in 50 ml konzentrierter Schwefelsäure vorsichtig gelöst und zu dieser Lösung werden bei 0°C 5.8 g Ammoniumnitrat zugegeben. Nach weiteren 60 Minuten Rühren bei 0°C wird der Ansatz auf Eiswasser gegossen, mit Ammoniakwasser angebast und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert.

Ausbeute: 8.0 g (64% der Theorie),

R_F-Wert: 0.6 (Kieselgel, Essigester/Ethanol = 10 : 1)

C₉H₇N₃O₂

Massenspektrum: m/z = 189 [M⁺]

[0081] Analog Beispiel X werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 4-(Imidazol-2-yl)-nitrobenzol

Hergestellt aus 4-(Imidazol-2-yl)-benzol

(2) 4-(5-Methyl-imidazol-4-yl)-nitrobenzol

Hergestellt aus 4-Methyl-5-phenyl-imidazol (J. Heterocycl. Chem. 1983, 20, 1277-1281)

Beispiel XI

4-(2-(Imidazol-4-yl)-ethylen)-nitrobenzol

[0082] 1.5 g 4-Nitrobenzaldehyd und 7.45 g (N-Trityl-imidazol-4-yl-methyl)-triphenylphosphoniumchlorid werden in 75 ml Tetrahydrofuran gelöst und zu dieser Lösung werden bei Raumtemperatur 3.0 ml DBU zugetropft. Nach weiteren 120 Minuten Rühren bei Raumtemperatur wird der Ansatz auf Wasser gegossen und der ausgefallene Niederschlag abgesaugt. Das Produkt wird in 25 ml 1 N Salzsäure aufgenommen und für 4 Stunden am Rückfluß gekocht. Nach dieser Zeit wird mit Ammoniakwasser neutralisiert, mit Ethylacetat extrahiert und die organische Phase mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird über eine Kieselgel-Säule mit Methylenchlorid/Methanol 10 : 1 als Laufmittel aufgereinigt.

Ausbeute: 1.0 g (47% der Theorie),

R_F-Wert: 0.6 (Kieselgel, Essigester/Ethanol = 10 : 1)

Schmelzpunkt: 185-188°C

Beispiel XII

4-(Piperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol

[0083] 40.0 g 4-Nitrobenzylbromid werden in 500 ml Methylenchlorid gelöst, 51.5 ml Triethylamin zugegeben und 18.3 ml Piperidin vorsichtig zugetropft. Nach Ende der exothermen Reaktion wird für weitere 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird mit Wasser gewaschen und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Schließlich wird die organische Phase eingeeengt.

Ausbeute: 36.3 g (89% der Theorie),

R_F-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C₁₂H₁₆N₂O₂

Massenspektrum: m/z = 221 [M⁺]

[0084] Analog Beispiel XII werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 4-[(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl]-nitrobenzol

(2) 3-(N,N-Dimethyl-aminomethyl)-nitrobenzol

(3) 4-(N,N-Dimethyl-aminomethyl)-nitrobenzol

(4) 4-(2-Dimethylamino-ethyl)-nitrobenzol

(5) 4-(2-Diethylamino-ethyl)-nitrobenzol

(6) 4-(Diethylamino-methyl)-nitrobenzol

(7) 4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-nitrobenzol

- (8) 4-(N-Ethyl-N-methyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (9) 4-[N-(n-Hexyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (10) 4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-nitrobenzol
- (11) 4-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-methyl]-nitrobenzol
- (12) 4-(Imidazol-1-yl-methyl)-nitrobenzol 5
- (13) 4-[2-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-ethyl-amino]-nitrobenzol
- (14) 4-[(3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-methyl]-nitrobenzol
- (15) 4-(1,2,4-Triazol-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (16) 4-(1,2,3-Triazol-2-yl-methyl)-nitrobenzol
- (17) 4-(1,2,3-Triazol-1-yl-methyl)-nitrobenzol 10
- (18) 4-[(N-Ethoxycarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol
- (19) 4-[(N-Aminocarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol
- (20) 4-(Azetidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (21) 4-[(Di-(2-methoxy-ethyl)-amino)-methyl]-nitrobenzol
- (22) 4-[N-(N-tert.Butoxycarbonyl-3-amino-propyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol 15
- (23) 4-[(N-Propyl-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol
- (24) 4-[(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol
- (25) 4-[(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol
- (26) 4-[(N-(2-Methoxy-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol
- (27) 4-[(N-(2-Hydroxy-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol 20
- (28) 4-[(N-(Dioxolan-2-yl-methyl)-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol
- (29) 4-(3-Oxo-piperazin-1-yl-methyl)-nitrobenzol

Beispiel XIII

25

4-[(N-Carboxymethyl-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol

[0085] 7.33 g 4-[(N-Ethoxycarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol werden in 140 ml Ethanol gelöst, 34.0 ml 1 N Natronlauge zugegeben und das Gemisch eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird mit 34 ml 1 N Salzsäure neutralisiert, das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und mit Wasser extrahiert. Die wäßrige Phase wird eingengt und der Rückstand aus Methylenchlorid umkristallisiert. 30

Ausbeute: 5.43 g (84% der Theorie),

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 2 : 1) 35

C₁₀H₁₂N₂O₄

Massenspektrum: m/z = 223 [M⁺]

Beispiel XIV

40

4-(N-Ethyl-aminomethyl)-nitrobenzol

[0086] 6.0 g 4-Nitrobenzylbromid werden in 25 ml Ethanol gelöst, mit 25 ml 10%iger ethanolischer Ethylaminlösung versetzt und 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Dann wird die Lösung einrotiert, der Rückstand mit Methylenchlorid aufgenommen und mit verdünnter Natronlauge gewaschen. Schließlich wird die organische Phase eingengt. 45

Ausbeute: 2.3 g (46% der Theorie),

R_F-Wert: 0.2 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C₉H₁₂N₂O₂

ESI-Massenspektrum: m/z = 179 [M - H⁻]

[0087] Analog Beispiel XIV werden folgende Verbindungen hergestellt: 50

- (1) 4-[N-(4-Chlorbenzyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
- (2) 4-(N-Cyclohexyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (3) 4-(N-Isopropyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (4) 4-(N-Propyl-aminomethyl)-nitrobenzol 55
- (5) 4-(N-Methylaminomethyl)-nitrobenzol
- (6) 4-(N-Butyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (7) 4-(N-Methoxycarbonylmethyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (8) 4-(N-Benzyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (9) 4-(Aminomethyl)-nitrobenzol 60
- (10) 4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (11) 4-(Morpholin-4-yl-methyl)-nitrobenzol
- (12) 4-(Hexamethyleniminomethyl)-nitrobenzol
- (13) 4-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (14) 4-(4-Methoxy-piperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol 65
- (15) 4-(4-Methyl-piperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (16) 4-(4-Ethyl-piperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (17) 4-(4-Isopropyl-piperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol

- (18) 4-(4-Phenyl-piperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (19) 4-(4-Benzyl-piperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (20) 4-(4-Ethoxycarbonyl-piperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (21) 4-(N,N-Dipropyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- 5 (22) 4-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (23) 4-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-nitrobenzol
- (24) 4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-nitrobenzol
- (25) 4-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-nitrobenzol
- (26) 4-(N-Ethyl-N-benzyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- 10 (27) 4-(N-Propyl-N-benzyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (28) 4-[N-Methyl-N-(4-chlorbenzyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
- (29) 4-[N-Methyl-N-(4-brombenzyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
- (30) 4-[N-Methyl-N-(4-fluorbenzyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
- (31) 4-[N-Methyl-N-(4-methylbenzyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
- 15 (32) 4-[N-Methyl-N-(3-chlorbenzyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
- (33) 4-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxybenzyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
- (34) 4-[N-Methyl-N-(4-methoxybenzyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
- (35) 4-(N-2,2,2-Trifluorethyl-N-benzyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (36) 4-[N-2,2,2-Trifluorethyl-N-(4-chlorbenzyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
- 20 (37) 4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-nitrobenzol
- (38) 4-(Azetidion-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (39) 4-(3,4-Dihydropyrrolidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (40) 4-(3,4-Dihydropiperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (41) 4-(2-Methoxycarbonyl-pyrrolidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- 25 (42) 4-(3,5-Dimethyl-piperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (43) 4-(4-Phenyl-piperazin-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (44) 4-(4-Phenyl-4-hydroxy-piperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol
- (45) 4-[N-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (46) 4-[N-(3,4-Dimethoxybenzyl)-N-ethyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- 30 (47) 4-[N-(2,6-Dichlorbenzyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (48) 4-[N-(4-Trifluormethylbenzyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (49) 4-(N-Benzyl-N-isopropyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (50) 4-(N-Benzyl-N-tert.butyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (51) 4-(N,N-Diisopropyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- 35 (52) 4-(N,N-Diisobutyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (53) 4-(2,3,4,5-Tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-nitrobenzol
- (54) 4-(2,3-Dihydro-isoindol-2-yl-methyl)-nitrobenzol
- (55) 4-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-nitrobenzol
- (56) 4-(1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-nitrobenzol
- 40 (57) 4-[N-(2-Hydroxyethyl)-N-benzyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (58) 4-[N-(1-Ethyl-pentyl)-N-(pyridin-2-yl-methyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
- (59) 4-(Piperin-1-yl-methyl)-1,3-dinitrobenzol
- (60) 4-(N-Phenethyl-N-methyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (61) 4-[N-(3,4-Dihydroxy-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- 45 (62) 4-[N-(3,4,5-Trimethoxy-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (63) 4-[N-(3,4-Dimethoxy-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (64) 4-[N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (65) 4-[N-(4-Chlor-benzyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (66) 4-[N-(4-Brom-benzyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- 50 (67) 4-[N-(4-Fluor-benzyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (68) 4-[N-(4-Methyl-benzyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (69) 4-[N-(4-Nitro-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (70) 4-(N-Phenethyl-N-benzyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (71) 4-(N-Phenethyl-N-cyclohexyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- 55 (72) 4-[N-(2-(Pyridin-2-yl)-ethyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (73) 4-[N-(2-(Pyridin-4-yl)-ethyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (74) 4-[N-(Pyridin-4-yl-methyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (75) 4-(N,N-Dibenzylaminomethyl)-nitrobenzol
- (76) 4-[N-(4-Nitro-phenethyl)-N-propyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- 60 (77) 4-(N-Benzyl-N-(3-cyano-propyl)-aminomethyl)-nitrobenzol
- (78) 4-(N-Benzyl-N-allyl-aminomethyl)-nitrobenzol
- (79) 4-[N-Benzyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-aminomethyl]-nitrobenzol
- (80) 4-[N-(2-Benzo(1,3)dioxol-5-yl-methyl)-N-methyl-aminomethyl]-nitrobenzol
- (81) 4-(7-Chlor-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-nitrobenzol
- 65 (82) 4-(7,8-Dichlor-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-nitrobenzol
- (83) 4-(7-Methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-nitrobenzol
- (84) 4-(7-Methyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-nitrobenzol
- (85) 4-(7,8-Dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-nitrobenzol

- (86) 4-(6,7-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-nitrobenzol
 (87) 4-(6,7-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-nitrobenzol
 (88) 4-(6-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-nitrobenzol
 (89) 4-(7-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-nitrobenzol
 (90) 4-(6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-nitrobenzol 5
 (91) 4-(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-nitrobenzol
 (92) 4-[(2,3,4,5-Tetrahydro-azepino(4,5-b)pyrazin-3-yl)-methyl]-nitrobenzol
 (93) 4-[(7-Amino-2,3,4,5-tetrahydro-azepino(4,5-b)pyrazin-3-yl)-methyl]-nitrobenzol
 (94) 4-[(2-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-azepino(4,5-d)thiazol-6-yl)-methyl]-nitrobenzol
 (95) 4-[(5,6,7,8-Tetrahydro-azepino(4,5-d)thiazol-6-yl)-methyl]-nitrobenzol 10

Beispiel XV

4-(1,1-Dioxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-nitrobenzol 15

[0088] 6.0 g 4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-nitrobenzol werden in 100 ml Methylenchlorid gelöst und 10.3 g meta-Chlorperbenzoesäure langsam zugegeben. Nach weiteren 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wird der erhaltene Niederschlag abfiltriert.

Ausbeute: 6.2 g (91% der Theorie)

20

R_f-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 1 : 1)

C₁₁H₁₄N₂O₄S

Massenspektrum: m/z = 270 [M⁺]

[0089] Analog Beispiel XV wird folgende Verbindung hergestellt:

25

(1) 4-(1-Oxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-nitrobenzol

Beispiel XVI

4-[N-(3-Amino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino]-nitrobenzol 30

[0090] 9.5 g 4-[N-(3-Phthalimido-2-yl-propyl)-N-methylsulfonylamino]-nitrobenzol werden in 200 ml Ethanol gelöst, 11.5 ml Hydrazinhydrat zugegeben und das Gemisch 1.5 Stunden bei 50°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Rückstand weitgehend eingengt, Wasser zugegeben und die Lösung mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet, eingengt und über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 9 : 1 : 0.1 aufgereinigt.

35

Ausbeute: 2.5 g (39% der Theorie)

R_f-Wert: 0.2 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C₁₀H₁₅N₃O₄S

40

ESI-Massenspektrum: m/z = 272 [M - W⁻]

[0091] Analog Beispiel XVI wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 6-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-3-amino-nitrobenzol

Hergestellt aus 6-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonylamino]-3-phthalimido-2-yl-nitrobenzol 45

Beispiel XVII

4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-nitrobenzol 50

[0092] 7.5 g 4-(Imidazol-2-yl)-nitrobenzol werden in 50 ml Dimethylsulfoxid gelöst und bei 0°C 5.0 g Kalium-tert.butyolat zugegeben. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur werden 2.6 ml Methyljodid zugetropft und das Gemisch eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird der Rückstand auf Eiswasser gegossen und der entstandene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet.

55

Ausbeute: 6.1 g (76% der Theorie)

R_f-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1)

Schmelzpunkt: 186–187°C

[0093] Analog Beispiel XVII werden folgende Verbindungen hergestellt:

60

(1) 4-(1-Ethyl-imidazol-2-yl)-nitrobenzol

Hergestellt aus 4-(Imidazol-2-yl)-nitrobenzol und Ethyljodid

(2) 4-(1-Benzyl-imidazol-2-yl)-nitrobenzol

Hergestellt aus 4-(Imidazol-2-yl)-nitrobenzol und Benzylbromid

65

Beispiel XVIII

4-[(N-(2-(2-Methoxy-ethoxy)-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl]-nitrobenzol

- 5 [0094] 5.0 g 4-Methylaminomethyl-nitrobenzol werden in 30 ml Dimethylformamid gelöst und 4.6 g 2-(2-Methoxy-ethoxy)-ethylchlorid zugegeben. Nach sechs Stunden Rühren bei 100°C wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels wird der Rückstand über eine Aluminiumoxid-Säule (Aktivität 2–3) mit Toluol/Ethylacetat 5 : 1 als Laufmittel aufgereinigt.
- 10 Ausbeute: 2.3 g (29% der Theorie)
 R_f -Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Toluol/Ethylacetat = 5 : 1)
 $C_{13}H_{20}N_2O_4$
 ESI-Massenspektrum: $m/z = 267$ [M – H⁺]

Beispiel XIX

4-(N-Ethyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-nitrobenzol

- 20 [0095] 2.2 g 4-(Ethylaminomethyl)-nitrobenzol werden in 50 ml Essigester gelöst und mit 2.6 g Di-tert-butyl.dicarbonat (tert.Butoxycarbonyl-anhydrid) 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird die Lösung mit Wasser gewaschen und eingeeengt.
- Ausbeute: 3.4 g der Theorie
 R_f -Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 50 : 1)
 Schmelzpunkt: 85°C
- 25 [0096] Analog Beispiel XIX werden folgende Verbindungen hergestellt:
- (1) 4-[N-(4-Chlorphenyl-methyl)-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl]-nitrobenzol
 - (2) 4-(N-tert.Butoxycarbonyl-aminomethyl)-nitrobenzol
 - (3) 4-(N-Cyclohexyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-nitrobenzol
 - 30 (4) 4-(N-Isopropyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-nitrobenzol
 - (5) 4-(N-Methyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-nitrobenzol
 - (6) 4-(N-Propyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-nitrobenzol
 - (7) 4-(N-Butyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-nitrobenzol
 - (8) 4-(N-Methoxycarbonylmethyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-nitrobenzol
 - 35 (9) 4-(N-Benzyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-nitrobenzol
 - (10) 4-[N-(3-Trifluoracetyl-amino-propyl)-N-methylsulfonylamino]-nitrobenzol
 - Hergestellt aus 4-[N-(3-Amino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino]-nitrobenzol und Trifluoressigsäureanhydrid
 - (11) 4-[(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-methyl]-nitrobenzol

Beispiel XX

4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin

- 45 [0097] 37.0 g 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-nitrobenzol werden in 300 ml Methanol gelöst, 8.0 g Raney-Nickel zugegeben und für 85 Minuten mit 3 bar Wasserstoff bei Raumtemperatur hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft.
- Ausbeute: 24.0 g (75% der Theorie),
 R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)
- 50 $C_{12}H_{18}N_2$
 ESI-Massenspektrum: $m/z = 191$ [M + H⁺]
- [0098] Analog Beispiel VIII werden folgende Verbindungen hergestellt:

- (1) 4-[(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl]-anilin
- 55 (2) N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin
- (3) 3-(Dimethylaminomethyl)-anilin
- (4) 4-(Dimethylaminomethyl)-anilin
- (5) 4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilin
- (6) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino]-anilin
- 60 (7) 4-[N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino]-anilin
- (8) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-benzoyl-amino]-anilin
- (9) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propionyl-amino]-anilin
- (10) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-butyryl-amino]-anilin
- (11) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-isobutyryl-amino]-anilin
- 65 (12) 4-(N-tert.Butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin
- (13) 4-(N-Ethyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin
- (14) 4-[N-(4-Chlorphenyl-methyl)-N-tert.butoxycarbonylaminomethyl]-anilin
- (15) 4-(N-Cyclohexyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin

(16)	4-(N-Isopropyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin	
(17)	4-(N-Propyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin	
(18)	4-(N-Methyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin	
(19)	4-(N-Butyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin	
(20)	4-(N-Methoxycarbonyl-methyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin	5
(21)	4-(N-Benzyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin	
(22)	4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilin	
(23)	4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilin	
(24)	4-(Hexamethyleniminomethyl)-anilin	
(25)	4-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl-methyl)-anilin	10
(26)	4-(4-Methoxy-piperidin-1-yl-methyl)-anilin	
(27)	4-(4-Methyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilin	
(28)	4-(4-Ethyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilin	
(29)	4-(4-Isopropyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilin	
(30)	4-(4-Phenyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilin	15
(31)	4-(4-Benzyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilin	
(32)	4-(4-Ethoxycarbonyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilin	
(33)	4-(N,N-Dipropyl-aminomethyl)-anilin	
(34)	4-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl-methyl)-anilin	
(35)	4-(2-Morpholin-4-yl-ethyl)-anilin	20
(36)	4-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-anilin	
(37)	4-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-anilin	
(38)	4-(N-Propyl-N-benzyl-aminomethyl)-anilin	
(39)	4-[N-(n-Hexyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin	
(40)	4-[N-Methyl-N-(4-chlorbenzyl)-aminomethyl]-anilin	25
(41)	4-[N-Methyl-N-(4-brombenzyl)-aminomethyl]-anilin	
(42)	4-[N-Methyl-N-(4-methylbenzyl)-aminomethyl]-anilin	
(43)	4-[N-Methyl-N-(4-fluorbenzyl)-aminomethyl]-anilin	
(44)	4-[N-Methyl-N-(3-chlorbenzyl)-aminomethyl]-anilin	
(45)	4-[N-Methyl-N-(3,4-dimethoxybenzyl)-aminomethyl]-anilin	30
(46)	4-[N-Methyl-N-(4-methoxybenzyl)-aminomethyl]-anilin	
(47)	4-(N-2,2,2-Trifluorethyl-N-benzyl-aminomethyl)-anilin	
(48)	4-[N-2,2,2-Trifluorethyl-N-(4-chlorbenzyl)-aminomethyl]-anilin	
(49)	4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilin	
(50)	4-(1-Oxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilin	35
(51)	4-(1,1-Dioxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilin	
(52)	4-(Azetidion-1-yl-methyl)-anilin	
(53)	4-(3,4-Dihydropyrrolidin-1-yl-methyl)-anilin	
(54)	4-(3,4-Dihydropiperidin-1-yl-methyl)-anilin	
(55)	4-(2-Methoxycarbonyl-pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilin	40
(56)	4-(3,5-Dimethyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilin	
(57)	4-(4-Phenyl-piperazin-1-yl-methyl)-anilin	
(58)	4-(4-Phenyl-4-hydroxy-piperidin-1-yl-methyl)-anilin	
(59)	4-[N-(3,4,5-Trimethoxybenzyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin	
(60)	4-[N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-N-ethyl-aminomethyl]-anilin	45
(61)	4-(N-Benzyl-N-ethyl-aminomethyl)-anilin	
(62)	4-[N-(2,6-Dichlorbenzyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin	
(63)	4-[N-(4-Trifluormethylbenzyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin	
(64)	4-(N-Benzyl-N-isopropyl-aminomethyl)-anilin	
(65)	4-(N-Benzyl-N-tert.butyl-aminomethyl)-anilin	50
(66)	4-(Diethylamino-methyl)-anilin	
(67)	4-(2-Diethylamino-ethyl)-anilin	
(68)	4-(N,N-Diisopropyl-aminomethyl)-anilin	
(69)	4-(N,N-Diisobutyl-aminomethyl)-anilin	
(70)	4-(2,3,4,5-Tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-anilin	55
(71)	4-(2,3-Dihydro-isoindol-2-yl-methyl)-anilin	
(72)	4-(6,7-Dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-anilin	
(73)	4-(1,2,3,4-Tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-anilin	
(74)	4-[N-(2-Hydroxy-ethyl)-N-benzyl-aminomethyl]-anilin	
(75)	4-[N-(1-Ethyl-pentyl)-N-(pyridin-2-yl-methyl)-aminomethyl]-anilin	60
(76)	4-(Piperidin-1-yl-methyl)-3-nitro-anilin	
(77)	4-(Piperidin-1-yl-methyl)-3-amino-anilin	
(78)	4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-anilin	
(79)	4-(N-Ethyl-N-methyl-aminomethyl)-anilin	
(80)	4-(N-Phenethyl-N-methyl-aminomethyl)-anilin	65
(81)	4-[N-(3,4-Dihydroxy-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin	
(82)	4-[N-(3,4,5-Trimethoxy-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin	
(83)	4-[N-(3,4-Dimethoxy-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin	

- (84) 4-[N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin
- (85) 4-[N-(4-Chlor-benzyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin
- (86) 4-[N-(4-Brom-benzyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin
- (87) 4-[N-(4-Fluor-benzyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin
- 5 (88) 4-[N-(4-Methyl-benzyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin
- (89) 4-[N-(4-Nitro-phenethyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin
- (90) 4-(N-Phenethyl-N-benzyl-aminomethyl)-anilin
- (91) 4-(N-Phenethyl-N-cyclohexyl-aminomethyl)-anilin
- (92) 4-[N-(2-(Pyridin-2-yl)-ethyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin
- 10 (93) 4-[N-(2-(Pyridin-4-yl)-ethyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin
- (94) 4-[N-(Pyridin-4-yl-methyl)-N-methyl-aminomethyl]-anilin
- (95) 4-(N,N-Dibenzylaminomethyl)-anilin
- (96) 4-[N-(4-Nitro-benzyl)-N-propyl-aminomethyl]-anilin
- (97) 4-[N-Benzyl-N-(3-cyano-propyl)-aminomethyl]-anilin
- 15 (98) 4-(N-Benzyl-N-allyl-aminomethyl)-anilin
- (99) 4-[N-Benzyl-N-(2,2,2-trifluorethyl)-aminomethyl]-anilin
- (100) 4-[(Benzo(1,3)dioxol-5-yl-methyl)-methyl-aminomethyl]-anilin
- (101) 4-(7-Chlor-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-anilin
- (102) 4-(7,8-Dichlor-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-anilin
- 20 (103) 4-(7-Methoxy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-anilin
- (104) 4-(7-Methyl-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-anilin
- (105) 4-(7,8-Dimethoxy-2,3,4,5-tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-anilin
- (106) 4-(6,7-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-anilin
- (107) 4-(6,7-Dimethyl-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-anilin
- 25 (108) 4-(6-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-anilin
- (109) 4-(7-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-anilin
- (110) 4-(6-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-anilin
- (111) 4-(7-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-2-yl-methyl)-anilin
- (112) 4-(2,3,4,5-Tetrahydro-azepino(4,5-b)pyrazin-3-yl-methyl)-anilin
- 30 (113) 4-(7-Amino-2,3,4,5-tetrahydro-azepino(4,5-b)pyrazin-3-yl-methyl)-anilin
- (114) 4-(2-Amino-5,6,7,8-tetrahydro-azepino(4,5-d)thiazol-6-yl-methyl)-anilin
- (115) 4-(5,6,7,8-Tetrahydro-azepino(4,5-d)thiazol-6-yl-methyl)-anilin
- (116) 4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-anilin
- (117) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino]-anilin
- 35 (118) 4-[N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-amino]-anilin
- (119) N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin
- (120) 4-[(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl)-amino]-anilin
- (121) N-(4-Aminophenyl)-N-methyl-methansulfonamid
- (122) 4-(Imidazol-4-yl)-anilin
- 40 (123) 4-(Tetrazol-5-yl)-anilin
- (124) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propionyl-amino]-anilin
- (125) N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin
- (126) N-[(2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin
- (127) 4-(N-Acetyl-N-dimethylaminocarbonylmethyl)-amino)-anilin
- 45 (128) N-Methylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin
- (129) N-Aminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin
- (130) 4-(Imidazolidin-2,4-dion-5-yliden-methyl)-anilin
- (131) 4-(Imidazolidin-2,4-dion-5-yl-methyl)-anilin
- (132) 4-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilin
- 50 (133) N-Cyanomethyl-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin
- (134) 4-[2-(Imidazol-4-yl)-ethyl]-anilin
- (135) 4-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-methyl]-anilin
- (136) 4-[N-(2-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilin
- (137) 4-[N-(3-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-propyl)-N-methylsulfonyl-amino]-anilin
- 55 (138) N-Cyclohexyl-p-phenylendiamin
- (139) 4-(Pyridin-4-yl-methyl)-anilin
- (140) 4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilin
- (141) 4-Benzyl-anilin
- (142) N-(3-Trifluoracetyl-amino-propyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin
- 60 (143) 4-Amino-phenylelessigsäure-tert.butylester
- (144) 4-(Imidazol-2-yl)-anilin
- (145) 4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilin
- (146) 4-(1-Ethyl-imidazol-2-yl)-anilin
- (147) 4-(1-Benzyl-imidazol-2-yl)-anilin
- 65 (148) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-3-amino-anilin
- (149) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino]-3-chlor-anilin
- (150) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino]-3-aminoanilin
- (151) 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino]-3-bromanilin

(152)	4-[2-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-ethyl-amino]-anilin	
(153)	N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-ethylsulfonyl-p-phenylendiamin	
(154)	N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propylsulfonyl-p-phenylendiamin	
(155)	N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-isopropylsulfonyl-p-phenylendiamin	
(156)	N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-butylsulfonyl-p-phenylendiamin	5
(157)	N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-benzylsulfonyl-p-phenylendiamin	
(158)	N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-phenylsulfonyl-p-phenylendiamin	
(159)	4-((3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-methyl)-anilin	
(160)	4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(furan-2-carbonyl)-amino]-anilin	
(161)	4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(2-methoxy-benzoyl)-amino]-anilin	10
(162)	4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(pyridin-3-carbonyl)-amino]-anilin	
(163)	4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(phenyl-acetyl)-amino]-anilin	
(164)	N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin	
(165)	N-(Morpholin-4-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin	
(166)	N-[(4-Benzyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin	15
(167)	N-(Pyrrolidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin	
(168)	4-(5-Methyl-imidazol-4-yl)-anilin	
(169)	N-[(2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl]-N-isopropyl-p-phenylendiamin	
(170)	N-[(2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl]-N-benzyl-p-phenylendiamin	
(171)	N-(N-Aminocarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl-N-methyl-p-phenylendiamin	20
(172)	N-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin	
(173)	N-[Di-(2-methoxyethyl)-amino-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin	
(174)	N-[(2-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-ethyl)-carbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin	
(175)	N-[(2-(Piperidin-1-yl)-ethyl)-carbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin	
(176)	N-[(2-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-ethyl)-carbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin	25
(177)	N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-isopropyl-p-phenylendiamin	
(178)	N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-isopropyl-p-phenylendiamin	
(179)	N-[(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl]-N-isopropyl-p-phenylendiamin	
(180)	N-[(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl]-N-benzyl-p-phenylendiamin	
(181)	N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-benzyl-p-phenylendiamin	30
(182)	N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-benzyl-p-phenylendiamin	
(183)	4-(1,2,4-Triazol-1-yl-methyl)-anilin	
(184)	4-(1,2,3-Triazol-2-yl-methyl)-anilin	
(185)	4-(1,2,3-Triazol-1-yl-methyl)-anilin	
(186)	4-[(N-Ethoxycarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilin	35
(187)	4-[(N-Aminocarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilin	
(188)	4-(Azetidin-1-yl-methyl)-anilin	
(189)	4-[(Di-(2-methoxy-ethyl)-amino)-methyl]-anilin	
(190)	4-[(N-(2-(2-Methoxy-ethoxy)-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl]-anilin	
(191)	4-[N-(N-tert.Butoxycarbonyl-3-amino-propyl)-N-methylaminomethyl]-anilin	40
(192)	4-[(N-(Methylcarbonyl-methyl)-N-methyl-amino)-methyl]-anilin	
(193)	4-[(N-(Dimethylcarbonyl-methyl)-N-methyl-amino)-methyl]-anilin	
(194)	4-[(N-Propyl-N-methyl-amino)-methyl]-anilin	
(195)	4-[(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl]-anilin	
(196)	4-[(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl]-anilin	45
(197)	4-[(N-(2-Methoxy-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl]-anilin	
(198)	4-[(N-(2-Hydroxy-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl]-anilin	
(199)	4-[(N-(Dioxolan-2-yl-methyl)-N-methyl-amino)-methyl]-anilin	
(200)	4-(3-Oxo-piperazin-1-yl-methyl)-anilin	
(201)	N-[Di-(2-hydroxyethyl)-amino-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin	50
(202)	N-[(N-(2-Methoxyethyl)-N-methyl-amino)-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin	
(203)	N-[(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino)-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin	
(204)	N-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin	
(205)	N-[(Imidazol-1-yl)-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin	
(206)	N-[(Phthalimido-2-yl)-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin	55

Beispiel XXI

4-(4-Hydroxymethyl-piperidin-1-yl-methyl-amino)-anilin 60

[0099] 1.1 g 4-(4-Ethoxycarbonyl-piperidin-1-yl-methyl-amino)-anilin werden in 15 ml Tetrahydrofuran suspendiert. Bei Raumtemperatur werden 175 mg Lithiumborhydrid zugegeben, 24 h gerührt, erneut 175 mg Lithiumborhydrid zugegeben und nach weiteren 7.5 Stunden 15 mL Wasser zugegeben und 10 Minuten gerührt. Man extrahiert dreimal mit je 15 mL Ethylacetat. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird über eine Kieselgel-Säule mit Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 4 : 1 : 0.01 als Laufmittel gereinigt. 65

Ausbeute: 200 mg (27% der Theorie)

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak 4 : 1 : 0.01)
Schmelzpunkt: 157°C

Beispiel XXII

4-Methoxycarbonylmethyl-3-nitro-benzoesäuremethylester

[0100] 54.3 g 3-Nitro-benzoesäuremethylester und 29.0 g Chloressigsäuremethylester werden in 100 ml Dimethylformamid gelöst und diese Lösung wird bei -10°C zu einer Lösung von 78.5 g Kaliumtert.-butylat in 500 ml Dimethylformamid zugetropft. Es wird für weitere 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und die Lösung nach dieser Zeit auf 350 ml konzentrierte Salzsäure in 2 l Eiswasser gegossen. Die Lösung wird 0.5 Stunden gerührt, der erhaltene Niederschlag abgesaugt und mit Wasser gewaschen. Das Produkt wird aus 150 ml Methanol umkristallisiert und im Vakuum bei 40°C getrocknet.

Ausbeute: 48.3 g (51% der Theorie), enthält ca. 20% 6-Methoxycarbonylmethyl-3-nitro-benzoesäuremethylester

R_F-Wert: 0.7 (Kieselgel, Petrolether/Essigester = 1 : 1)

Schmelzpunkt: 65–73°C

[0101] Analog Beispiel XXII wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 4-Methoxycarbonylmethyl-3-nitro-benzoesäureethylester

Hergestellt aus 4-thoxycarbonylmethyl-3-nitro-benzoesäureethylester

Beispiel XXIII

2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester

[0102] 48.3 g 4-Methoxycarbonylmethyl-3-nitro-benzoesäuremethylester werden in 800 ml konzentrierter Essigsäure gelöst, 5.0 g Palladium auf Kohlenstoff (10 prozentig) zugesetzt und die Lösung 2.5 Stunden bei Raumtemperatur und 50 psi hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird in 150 ml tert.-Butylmethylether aufgenommen, erneut filtriert und im Vakuum bei 100°C getrocknet.

Ausbeute: 28.6 g (98% der Theorie),

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1)

Schmelzpunkt: 208–211°C

[0103] Analog Beispiel XXIII wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 2-Indolinon-6-carbonsäureethylester

Hergestellt aus 4-Methoxycarbonylmethyl-3-nitro-benzoesäureethylester

Beispiel XXIV

1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

[0104] 15.0 g 2-Indolinon-6-carbonsäureethylester, 49.6 ml Orthobenzoesäuretriethylester und 150 ml Acetanhydrid werden 4 Stunden bei 110°C gerührt. Nach dieser Zeit wird das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand aus Petrolether umkristallisiert und im Vakuum bei 50°C getrocknet.

Ausbeute: 16.9 g (61% der Theorie),

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Petrolether/Methylenchlorid/Essigester = 5 : 4 : 1)

Schmelzpunkt: 98–100°C

C₂₂H₂₁NO₅

[0105] Analog Beispiel XXIV werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 2-Indolinon-6-carbonsäuremethylester, Orthobenzoesäuretriethylester und Acetanhydrid

(2) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-ethyl-methylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 2-Indolinon-6-carbonsäureethylester, Orthopropionsäuretriethylester und Acetanhydrid

Herstellung der Endverbindungen

Beispiel 1

3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

[0106] 300 mg gemäß Beispiel II erhaltenes Harz werden in 3 ml Dimethylformamid suspendiert und mit 0.2 g 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin 22 Stunden bei 70°C geschüttelt. Anschließend wird abfiltriert und das Harz mehrmals mit Methylenchlorid, Methanol und Dimethylformamid gewaschen. Dann gibt man für 2 Stunden 1 ml methanolischen Ammoniak zu, um die Acetylgruppe zu entfernen. Anschließend gibt man nach weiterem Waschen 4 ml 10%ige Trifluores-

sigsäure in Methylenchlorid während 60 Minuten zu, trennt das Harz ab und engt die Lösung ein.

Ausbeute: 69 mg

R_F-Wert: 0.1 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C₂₈H₂₈N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 452 (M⁺)

5

[0107] Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Z-(1-Anilino-1-phenyl-methylen)-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und Anilin

C₂₂H₁₇N₃O₂

10

Massenspektrum: m/z = 355 (M⁺)

(2) 3-Z-[1-(4-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 4-Dimethylaminomethyl-anilin

C₂₅H₂₄N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 412 (M⁺)

15

(3) 3-Z-[1-(4-(2-Diethylamino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 4-(2-Diethylamino-ethyl)-anilin

C₂₈H₃₀N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 454 (M⁺)

(4) 3-Z-[1-(4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

20

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilin

R_F-Wert: 0.50 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4 : 1)

C₂₇H₂₆N₄O₃

Massenspektrum: m/z = 454 (M⁺)

(5) 3-Z-[1-(4-(1-Oxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

25

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 4-(1-Oxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilin

R_F-Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C₂₇H₂₆N₄O₃S

Massenspektrum: m/z = 486 (M⁺)

30

(6) 3-Z-[1-(4-(1,1-Dioxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 4-(1,1-Dioxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilin

R_F-Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C₂₇H₂₆N₄O₄S

Massenspektrum: m/z = 502 (M⁺)

35

(7) 3-Z-[1-(4-(Benzylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 4-[N-(Phenyl-methyl)-N-tert.butoxycarbonyl-amino-methyl]-anilin

R_F-Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4 : 1)

40

C₃₀H₂₆N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 474 (M⁺)

(8) 3-Z-[1-(4-(Aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 4-(N-tert.Butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin

R_F-Wert: 0.10 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4 : 1)

45

C₂₃H₂₀N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 384 (M⁺)

(9) 3-Z-[1-(4-(2,6-Dimethylpiperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 4-(2,6-Dimethylpiperidin-1-yl-methyl)-anilin

R_F-Wert: 0.45 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4 : 1)

50

C₃₀H₃₂N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 480 (M⁺)

(10) 3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilin

R_F-Wert: 0.15 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4 : 1)

55

C₂₇H₂₆N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 438 (M⁺)

(11) 3-Z-[1-(3-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 3-Dimethylaminomethyl-anilin

R_F-Wert: 0.23 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4 : 1)

60

C₂₅H₂₄N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 412 (M⁺)

(12) 3-Z-[1-(3-(N-Methyl-N-ethyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

65

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 3-(N-Methyl-N-ethyl-aminomethyl)-anilin

R_F-Wert: 0.23 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4 : 1)

C₂₆H₂₆N₄O₂

Massenspektrum: $m/z = 426$ (M^+)

(13) 3-Z-[1-(3-(Methylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 4-(N-tert.butoxycarbonyl-N-methyl-aminomethyl)-anilin

R_f -Wert: 0.06 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4 : 1)

$C_{24}H_{22}N_4O_2$

Massenspektrum: $m/z = 399$ ($M + H^+$)

(14) 3-Z-[1-(3-Hydroxymethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 3-Aminobenzylalkohol

R_f -Wert: 0.7 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4 : 1)

$C_{23}H_{19}N_3O_3$

Massenspektrum: $m/z = 385$ (M^+)

(15) 3-Z-[1-(4-(Methoxycarbonylmethyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 4-(N-Methoxycarbonylmethyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilin

R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

$C_{26}H_{24}N_4O_4$

Massenspektrum: $m/z = 457$ ($M + H^+$)

(16) 3-Z-[1-(4-(N-Methylsulfonyl-N-(dimethylaminocarbonyl-methyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 4-(N-Methylsulfonyl-N-(dimethylaminocarbonylmethyl)-amino)-anilin

R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

$C_{27}H_{27}N_5O_5S$

Massenspektrum: $m/z = 533$ (M^+)

(17) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 4-(N-Acetyl-aminomethyl)-anilin

R_f -Wert: 0.70 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4 : 1)

$C_{25}H_{22}N_4O_3$

Massenspektrum: $m/z = 426$ (M^+)

(18) 3-Z-[1-(3,4-Dimethoxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 3, 4-Dimethoxy-anilin

R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

$C_{24}H_{21}N_3O_4$

Massenspektrum: $m/z = 415$ (M^+)

(19) 3-Z-[1-(4-(Morpholin-4-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 4-Morpholin-4-yl-anilin

R_f -Wert: 0.20 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

$C_{26}H_{24}N_4O_3$

Massenspektrum: $m/z = 440$ (M^+)

(20) 3-Z-[1-(4-Acetyl-amino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 4-Acetyl-amino-anilin

R_f -Wert: 0.25 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

$C_{24}H_{20}N_4O_3$

Massenspektrum: $m/z = 412$ (M^+)

(21) 3-Z-[1-(4-Amino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 4-Amino-anilin

R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

$C_{22}H_{18}N_4O_2$

Massenspektrum: $m/z = 370$ (M^+)

(22) 3-Z-[1-(4-N-Methyl-N-acetyl-amino-anilino)-1-phenylmethylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 4-(N-Methyl-N-acetyl-amino)-anilin

$C_{25}H_{22}N_4O_3$

Massenspektrum: $m/z = 426$ (M^+)

(23) 3-Z-[1-(4-Ethoxycarbonyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 4-Amino-benzoesäureethylester

$C_{25}H_{21}N_3O_4$

Massenspektrum: $m/z = 427$ (M^+)

(24) 3-Z-[1-(4-Carboxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 4-Amino-benzoesäure

R_f -Wert: 0.11 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

$C_{23}H_{17}N_3O_4$

Massenspektrum: $m/z = 398$ ($M - H^+$)

(25) 3-Z-[1-(4-Benzylcarbamoyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 4-Amino-benzoesäure-benzylamid

R_f -Wert: 0.21 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

$C_{30}H_{24}N_4O_2$

Massenspektrum: $m/z = 488$ (M^+) (26) 3-Z-[1-(Cyclohexyl-amino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und Cyclohexylamin R_F -Wert: 0.60 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1) $C_{22}H_{23}N_3O_2$	5
Massenspektrum: $m/z = 361$ (M^+) (27) 3-Z-[1-(4-Amino-cyclohexyl-amino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 4-Amino-cyclohexylamin $C_{22}H_{24}N_4O_2$	10
Massenspektrum: $m/z = 376$ (M^+) (28) 3-Z-[1-(N-Methyl-piperidin-4-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 4-Amino-1-methyl-piperidin R_F -Wert: 0.15 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4 : 1) $C_{22}H_{24}N_4O_2$	15
Massenspektrum: $m/z = 376$ (M^+) (29) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) erhaltenen Harz und 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin R_F -Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4 : 1) $C_{23}H_{26}N_4O_2$	20
Massenspektrum: $m/z = 390$ (M^+) (30) 3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) erhaltenen Harz und 3-Dimethylaminomethyl-anilin R_F -Wert: 0.51 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4 : 1) $C_{20}H_{22}N_4O_2$	25
Massenspektrum: $m/z = 351$ ($M + H^+$) (31) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-benzyl-aminomethyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) erhaltenen Harz und 4-(N-Methyl-N-benzyl-aminomethyl)-anilin R_F -Wert: 0.73 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1) $C_{26}H_{26}N_4O_2$	30
Massenspektrum: $m/z = 426$ (M^+) (32) 3-Z-[1-(4-(N-Methylsulfonyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) erhaltenen Harz und 4-(N-Methylsulfonyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino)-anilin $C_{22}H_{27}N_5O_4S$	35
Massenspektrum: $m/z = 458$ ($M + H^+$) (33) 3-Z-[1-(4-Chlor-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) erhaltenen Harz und 4-Chlor-anilin R_F -Wert: 0.10 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1) $C_{17}H_{14}ClN_3O_2$	40
Massenspektrum: $m/z = 327/329$ (M^+) (34) 3-Z-[1-(3-Chlor-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) erhaltenen Harz und 3-Chlor-anilin R_F -Wert: 0.11 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1) $C_{17}H_{14}ClN_3O_2$	45
Massenspektrum: $m/z = 327/329$ (M^+) (35) 3-Z-[1-(4-Methoxycarbonyl-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) erhaltenen Harz und 4-Amino-benzoesäuremethylester R_F -Wert: 0.11 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1) $C_{19}H_{17}N_3O_4$	50
Massenspektrum: $m/z = 351$ (M^+) (36) 3-Z-[1-(4-Carboxy-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) erhaltenen Harz und 4-Amino-benzoesäure $C_{18}H_{15}N_3O_4$	55
Massenspektrum: $m/z = 336$ ($M - H^+$) (37) 3-Z-[1-(4-Methyl-3-nitro-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(2) erhaltenen Harz und 4-Methyl-3-nitro-anilin R_F -Wert: 0.82 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4 : 1) $C_{18}H_{16}N_4O_4$	60
Massenspektrum: $m/z = 352$ (M^+) (38) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-propyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(4) erhaltenen Harz und 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin R_F -Wert: 0.37 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4 : 1) $C_{25}H_{30}N_4O_2$	65
Massenspektrum: $m/z = 418$ (M^+) (39) 3-Z-[1-(3-Dimethylaminomethyl-anilino)-1-propyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(4) erhaltenen Harz und 3-Dimethylaminomethyl-anilin	

R_F-Wert: 0.42 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4 : 1)

C₂₂H₂₆N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 378 (M⁺)

(40) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-benzyl-aminomethyl)-anilino)-1-propyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(4) erhaltenen Harz und 4-(N-Methyl-N-benzyl-aminomethyl)-anilin

R_F-Wert: 0.81 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4 : 1)

C₂₈H₃₀N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 454 (M⁺)

(41) 3-Z-[1-(4-(N-Methylsulfonyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino)-anilino)-1-propyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(4) erhaltenen Harz und 4-(N-Methylsulfonyl-N-(2-dimethylamino-ethyl)-amino)-anilin

R_F-Wert: 0.59 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4 : 1)

C₂₄H₃₁N₅O₄S

Massenspektrum: m/z = 486 (M + H⁺)

(42) 3-Z-[1-(4-Chlor-anilino)-1-propyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(4) erhaltenen Harz und 4-Chlor-anilin

R_F-Wert: 0.17 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C₁₉H₁₈ClN₃O₂

Massenspektrum: m/z = 355/357 (M⁺)

(43) 3-Z-[1-(3-Chlor-anilino)-1-propyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(4) erhaltenen Harz und 3-Chlor-anilin

R_F-Wert: 0.12 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C₁₉H₁₈ClN₃O₂

Massenspektrum: m/z = 355/357 (M⁺)

(44) 3-Z-[1-(4-Methoxycarbonyl-anilino)-1-propyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(4) erhaltenen Harz und 4-Amino-benzoesäuremethylester

R_F-Wert: 0.8 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4 : 1)

C₂₁H₂₁N₃O₄

Massenspektrum: m/z = 379 (M⁺)

(45) 3-Z-[1-(4-Carboxy-anilino)-1-propyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(4) erhaltenen Harz und 4-Amino-benzoesäure

C₂₀H₁₉N₂O₄

Massenspektrum: m/z = 364 (M – H⁺)

(46) 3-Z-[1-(4-Methyl-3-nitro-anilino)-1-propyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II(4) erhaltenen Harz und 4-Methyl-3-nitro-anilin

R_F-Wert: 0.86 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4 : 1)

C₂₀H₂₀N₄O₄

Massenspektrum: m/z = 380 (M⁺)

Beispiel 2

3-Z-[1-(3-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolino-trifluoracetat

[0108] 2.0 g gemäß Beispiel II erhaltenem Harz werden analog Beispiel 1 mit 2.0 g 3-Aminobenzylalkohol in 20 ml Dimethylformamid 22 Stunden bei 70°C umgesetzt. Dann wird das Lösungsmittel abgesaugt und das Harz mit Dimethylformamid und Methylenchlorid mehrmals gewaschen. Anschließend werden 200 mg des feuchten beladenen Harzes in 2 ml Methylenchlorid suspendiert und mit 0.2 ml Methansulfonsäurechlorid und 0.1 ml Triethylamin 2 Stunden bei Raumtemperatur stehen lassen. Anschließend wird das Harz mehrmals mit Methylenchlorid gewaschen, in 2 ml Methylenchlorid suspendiert und mit 0.2 ml Piperidin versetzt. Nach 1 Stunde wird das Harz mit Methylenchlorid und Dimethylformamid gewaschen und dann analog Beispiel 1 mit Trifluoressigsäure behandelt.

Ausbeute: 15 mg

R_F-Wert: 0.30 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4 : 1)

C₂₈H₂₈N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 452 (M⁺)

[0109] Analog Beispiel 2 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(3-(Diethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und Diethylamin

R_F-Wert: 0.80 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4 : 1)

C₂₇H₂₈N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 440 (M⁺)

(2) 3-Z-[1-(3-(Benzylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und Benzylamin

R_F-Wert: 0.80 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4 : 1)

C₃₀H₂₆N₄O₂

Massenspektrum: $m/z = 474$ (M^+)

(3) 3-Z-[1-(3-(N-Methyl-N-benzyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und N-Methyl-benzylamin

R_f -Wert: 0.80 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4 : 1)

5

$C_{31}H_{28}N_4O_2$

Massenspektrum: $m/z = 488$ (M^+)

(4) 3-Z-[1-(3-(Butylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und Butylamin

R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4 : 1)

10

$C_{27}H_{28}N_4O_2$

Massenspektrum: $m/z = 440$ (M^+)

(5) 3-Z-[1-(3-(Aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und Ammoniak

$C_{23}H_{20}N_4O_2$

15

Massenspektrum: $m/z = 385$ ($M + H^+$)

(6) 3-Z-[1-(3-(N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-methyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 1-Dimethylamino-3-methylaminopropan

R_f -Wert: 0.67 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 4 : 1)

20

$C_{29}H_{33}N_5O_2$

Massenspektrum: $m/z = 484$ ($M + H^+$)

(7) 3-Z-[1-(3-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon-trifluoracetat

Hergestellt aus dem gemäß Beispiel II erhaltenen Harz und 1-Dimethylamino-2-methylaminoethan

25

R_f -Wert: 0.40 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4 : 1)

$C_{28}H_{31}N_5O_2$

Massenspektrum: $m/z = 470$ ($M + H^+$)

30

Beispiel 3

3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

[0110] 1.5 g 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 1.1 g 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin werden in 15 ml Dimethylformamid gelöst und 45 Minuten bei 100°C gerührt. Nach dem Abkühlen werden 5.0 ml Piperidin zugegeben und weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand über eine Aluminiumoxid-Säule (Aktivität: 2-3) mit Methylenchlorid/Ethanol (100 : 3) als Laufmittel aufgereinigt.

35

Ausbeute: 1.1 g (58% der Theorie),

40

R_f -Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 100 : 3)

$C_{30}H_{31}N_3O_3$

Massenspektrum: $m/z = 481$ [M^+]

[0111] Analog Beispiel 3 werden folgende Verbindungen hergestellt:

45

(1) 3-Z-[1-(4-Brom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-Bromanilin

R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel, Toluol/Essigester = 5 : 1)

$C_{24}H_{19}BrN_2O_3$

Massenspektrum: $m/z = 462/464$ [M^+]

50

(2) 3-Z-[1-(3-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 3-(Dimethylamino-methyl)-anilin

R_f -Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 30 : 1)

55

$C_{27}H_{27}N_3O_3$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 442$ [$M + H^+$]

(3) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Dimethylamino-methyl)-anilin

R_f -Wert: 0.7 (Aluminiumoxid, Essigester/Ethanol = 20 : 1)

60

$C_{27}H_{27}N_3O_3$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 442$ [$M + H^+$]

(4) 3-Z-[1-(4-[(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl]-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-[(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl]-anilin

65

R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 5 : 1)

$C_{32}H_{35}N_3O_3$

Massenspektrum: $m/z = 509$ [M^+]

- (5) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilin
R_F-Wert: 0.2 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 5 : 1)
C₂₈H₂₉N₃O₃
Massenspektrum: m/z = 455 [M⁺]
- (6) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilin
R_F-Wert: 0.4 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 20 : 1)
C₃₀H₃₂N₄O₄
Massenspektrum: m/z = 512 [M⁺]
- (7) 3-Z-[1-(4-tert-Butyloxycarbonyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-tert-Butyloxycarbonyl-anilin
R_F-Wert: 0.4 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 40 : 1)
C₂₉H₂₈N₂O₅
Massenspektrum: m/z = 484 [M⁺]
- (8) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilin
R_F-Wert: 0.2 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 40 : 1)
C₃₁H₃₄N₄O₄
Massenspektrum: m/z = 526 [M⁺]
- (9) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin
R_F-Wert: 0.3 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 40 : 1)
C₂₉H₃₂N₄O₅S
Massenspektrum: m/z = 548 [M⁺]
- (10) 3-Z-[1-(4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-anilino)-1-phenylmethylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-anilin
R_F-Wert: 0.3 (Aluminiumoxid, Ethylacetat)
C₂₉H₃₀N₄O₃
ESI-Massenspektrum: m/z = 483 [M + H⁺]
- (11) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino)-anilin
R_F-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 20 : 1)
C₂₉H₃₂N₄O₃
ESI-Massenspektrum: m/z = 485 [M + H⁺]
- (12) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-amino)-anilin
R_F-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Ethylacetat)
C₃₀H₃₄N₄O₃
ESI-Massenspektrum: m/z = 499 [M + H⁺]
- (13) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-acetyl-amino)-anilino)-1-phenylmethylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-Amino-N-methyl-acetanilid
R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 15 : 1)
C₂₇H₂₅N₃O₄
Massenspektrum: m/z = 455 [M⁺]
- (14) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-methylsulfonylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und N-(4-Aminophenyl)-N-methylmethansulfonamid
R_F-Wert: 0.8 (Aluminiumoxid, Ethylacetat)
C₂₆H₂₅N₃O₅S
Massenspektrum: m/z = 491 [M⁺]
- (15) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und N-(3-Dimethylamino-

- propyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin
 R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol/Ammoniak = 5 : 2 : 0.01)
 $C_{30}H_{34}N_4O_5S$
 ESI-Massenspektrum: $m/z = 563$ $[M + H^+]$
- (16) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-amine)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon 5
 Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilin
 R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 10 : 1)
 $C_{29}H_{30}N_4O_6S$ 10
 ESI-Massenspektrum: $m/z = 561$ $[M - H^-]$
- (17) 3-Z-[1-(4-(Imidazol-4-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Imidazol-4-yl)-anilin
 R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol/Ammoniak = 10 : 1 : 0.01) 15
 $C_{27}H_{22}N_4O_3$
- Massenspektrum: $m/z = 450$ $[M^+]$
 (18) 3-Z-[1-(4-(Tetrazol-5-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Tetrazol-5-yl)-anilin 20
 R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 5 : 1)
 $C_{25}H_{20}N_6O_3$
- ESI-Massenspektrum: $m/z = 451$ $[M - H^-]$
 (19) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon 25
 Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-anilin
 R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 10 : 1)
 $C_{33}H_{31}N_3O_3$
- ESI-Massenspektrum: $m/z = 516$ $[M - H^-]$
 (20) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propionyl-amino)-anilin)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon 30
 Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-[N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propionyl-amino]-anilin
 R_f -Wert: 0.2 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 5 : 1)
 $C_{31}H_{34}N_4O_4$ 35
 ESI-Massenspektrum: $m/z = 525$ $[M - H^-]$
- (21) 3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenylmethylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilin
 R_f -Wert: 0.1 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 5 : 1) 40
 $C_{29}H_{29}N_3O_3$
- ESI-Massenspektrum: $m/z = 466$ $[M - H^-]$
 (22) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-phenethyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon 45
 Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-Phenethyl-N-methylaminomethyl)-anilin
 R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 10 : 1)
 $C_{34}H_{33}N_3O_3$
- ESI-Massenspektrum: $m/z = 530$ $[M - H^-]$
 (23) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon 50
 Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-p-phenylendiamin
 R_f -Wert: 0.1 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 10 : 1)
 $C_{29}H_{30}N_4O_4$ 55
 ESI-Massenspektrum: $m/z = 497$ $[M - H^-]$
- (24) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-ethylsulfonylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-ethylsulfonyl-p-phenylendiamin 60
 R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 5 : 1)
 $C_{30}H_{34}N_4O_5S$
- ESI-Massenspektrum: $m/z = 561$ $[M - H^-]$
 (25) 3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-N-ethyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon 65
 Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-tert.Butoxycarbonyl-N-ethylaminomethyl)-anilin
 R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1)

$C_{32}H_{35}N_3O_5$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 540 [M - H^-]$

(26) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-ethylmetylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-ethyl-metylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilin

R_f -Wert: 0.9 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 5 : 1)

$C_{26}H_{31}N_3O_3$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 432 [M - H^-]$

(27) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonylamino)-anilino)-1-ethyl-metylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-ethyl-metylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin

R_f -Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 5 : 1)

$C_{25}H_{32}N_4O_5S$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 499 [M - H^-]$

(28) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-metylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmetylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Dimethylaminomethyl)-anilin

R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5 : 1)

$C_{26}H_{25}N_3O_3$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 428 [M + H^+]$

(29) 3-Z-[1-(4-[(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl]-anilino)-1-phenyl-metylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmetylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-[(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl]-anilin

R_f -Wert: 0.5 (RP 8, Methanol/fünfprozentige Kochsalzlösung = 4 : 1)

$C_{31}H_{33}N_3O_3$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 496 [M + H^+]$

(30) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonylamino)-anilino)-1-phenyl-metylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmetylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin

R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5 : 1)

$C_{28}H_{30}N_4O_5S$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 533 [M - H^-]$

(31) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonylamino)-anilino)-1-phenyl-metylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmetylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(3-Dimethylaminomethyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin

R_f -Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 30 : 1)

$C_{29}H_{32}N_4O_5S$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 547 [M - H^-]$

(32) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-metylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmetylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilin

R_f -Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20 : 1)

$C_{28}H_{28}N_4O_6S$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 547 [M - H^-]$

(33) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-dimethylaminocarbonylmethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-metylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmetylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-Acetyl-N-dimethylaminocarbonylmethyl-amino)-anilin

R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1)

$C_{29}H_{28}N_4O_5$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 511 [M - H^-]$

(34) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-metylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmetylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-amino)-anilin

R_f -Wert: 0.6 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 30 : 1)

$C_{27}H_{26}N_4O_4$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 469 [M - H^-]$

(35) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-metylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmetylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(3-Dimethylaminomethyl)-N-acetyl-p-phenylendiamin

R_f -Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20 : 1)

- $C_{30}H_{32}N_4O_4$
ESI-Massenspektrum: $m/z = 511 [M - H^-]$
(36) 3-Z-[1-(4-(N-Methylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-Methylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin
 R_F -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1)
 $C_{27}H_{26}N_4O_6S$
ESI-Massenspektrum: $m/z = 533 [M - H^-]$
(37) 3-Z-[1-(4-((Imidazolidin-2,4-dion-5-yliden)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((Imidazolidin-2,4-dion-5-yliden)-methyl)-anilin
 R_F -Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1)
 $C_{27}H_{20}N_4O_5$
ESI-Massenspektrum: $m/z = 479 [M - H^-]$
(38) 3-Z-[1-(4-(N-((2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl)-N-methylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-((2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin
 R_F -Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20 : 1)
 $C_{29}H_{30}N_4O_4$
ESI-Massenspektrum: $m/z = 497 [M - H^-]$
(39) 3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-tert.Butoxycarbonylaminomethyl)-anilin
 R_F -Wert: 0.3 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20 : 1)
 $C_{29}H_{29}N_3O_5$
ESI-Massenspektrum: $m/z = 498 [M - H^-]$
(40) 3-Z-[1-(4-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilin
 R_F -Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20 : 1)
 $C_{28}H_{25}N_3O_4$
ESI-Massenspektrum: $m/z = 466 [M - H^-]$
(41) 3-Z-[1-(4-(N-Aminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-Aminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin
 R_F -Wert: 0.7 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5 : 1)
 $C_{26}H_{24}N_4O_6S$
ESI-Massenspektrum: $m/z = 519 [M - H^-]$
(42) 3-Z-[1-(4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenylmethylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilin
 R_F -Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 15 : 1)
 $C_{28}H_{27}N_3O_3S$
ESI-Massenspektrum: $m/z = 484 [M - H^-]$
(43) 3-Z-[1-(4-(1,1-Dioxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(1,1-Dioxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilin
 R_F -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1)
 $C_{28}H_{27}N_3O_5S$
ESI-Massenspektrum: $m/z = 516 [M - H^-]$
(44) 3-Z-[1-(4-(N-Cyanomethyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-Cyanomethyl-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin
 R_F -Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1)
 $C_{26}H_{22}N_4O_5S$
ESI-Massenspektrum: $m/z = 501 [M - H^-]$
(45) 3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-ethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-Ethyl-N-tert.butoxycarbonylaminomethyl)-anilin
 R_F -Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1)

$C_{31}H_{33}N_3O_5$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 526 [M - H^-]$

(46) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-anilin

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1)

$C_{32}H_{29}N_3O_3$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 502 [M - H^-]$

(47) 3-Z-[1-(4-(1-Oxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(1-Oxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilin

R_f -Wert: 0.7 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1)

$C_{28}H_{27}N_3O_4S$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 500 [M - H^-]$

(48) 3-Z-[1-(4-(2-(Imidazol-4-yl)-ethyl)-anilino)-1-phenylmethylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(2-(Imidazol-4-yl)-ethyl)-anilin

R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5 : 1)

$C_{28}H_{24}N_4O_3$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 463 [M - H^-]$

(49) 3-Z-[1-(4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenylmethylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilin

R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1)

$C_{28}H_{27}N_3O_4$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 468 [M - H^-]$

(50) 3-Z-[1-(4-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methyl)-anilin

R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 5 : 1)

$C_{29}H_{30}N_4O_3$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 481 [M - H^-]$

(51) 3-Z-[1-(4-((2-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilin

R_f -Wert: 0.7 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1)

$C_{34}H_{34}N_4O_5S$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 609 [M - H^-]$

(52) 3-Z-[1-(4-Cyclohexylamino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-Cyclohexyl-p-phenylendiamin

R_f -Wert: 0.8 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1)

$C_{29}H_{28}N_2O_3$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 451 [M - H^-]$

(53) 3-Z-[1-(4-(Pyridin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenylmethylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Pyridin-4-yl-methyl)-anilin

R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 5 : 1 : 0.01)

$C_{29}H_{23}N_3O_3$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 460 [M - H^-]$

(54) 3-Z-[1-(4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenylmethylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilin

R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 10 : 1 : 0.01)

$C_{27}H_{22}N_4O_3$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 449 [M - H^-]$

(55) 3-Z-[1-(4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenylmethylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilin

R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 10 : 1 : 0.01)

$C_{27}H_{22}N_4O_3$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 449 [M - H^-]$

(56) 3-Z-[1-(N-Methyl-piperidin-4-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-Amino-1-methyl-piperidin

R_f -Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5 : 1)

$C_{23}H_{25}N_3O_3$

- ESI-Massenspektrum: $m/z = 390$ $[M - H^-]$
 (57) 3-Z-[1-(4-(Imidazol-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenylmethylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Imidazol-4-yl-methyl)-anilin
 R_f -Wert: 0.2 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5 : 1) 5
 $C_{27}H_{22}N_4O_3$
 ESI-Massenspektrum: $m/z = 449$ $[M - H^-]$
 (58) 3-Z-[1-(4-((4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-methyl)-anilin 10
 R_f -Wert: 0.1 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1)
 $C_{29}H_{29}N_3O_3$
 ESI-Massenspektrum: $m/z = 482$ $[M - H^-]$
 (59) 3-Z-[1-(4-((4-Methoxy-piperidin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon 15
 Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((4-Methoxy-piperidin-1-yl)-methyl)-anilin
 R_f -Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1)
 $C_{30}H_{31}N_3O_4$ 20
 ESI-Massenspektrum: $m/z = 496$ $[M - H^-]$
 (60) 3-Z-[1-(4-Benzyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-Benzyl-anilin
 R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1)
 $C_{30}H_{24}N_2O_3$ 25
 Schmelzpunkt: 224°C
 (61) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Trifluoracetyl-amino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(3-Trifluoracetyl-amino-propyl)-N-methylsulfonyl-p-phenylendiamin 30
 R_f -Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20 : 1)
 $C_{29}H_{27}F_3N_4O_6S$
 ESI-Massenspektrum: $m/z = 615$ $[M - H^-]$
 (62) 3-Z-[1-(4-tert.Butoxycarbonylmethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-Aminophenylessigsäuretert.butylester 35
 R_f -Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Ethylacetat)
 $C_{30}H_{30}N_2O_5$
 ESI-Massenspektrum: $m/z = 497$ $[M - H^-]$
 (63) 3-Z-[1-(4-tert.Butoxycarbonyl-anilino)-1-ethyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon 40
 Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-ethylmethylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon und 4-tert.Butoxycarbonyl-anilin
 R_f -Wert: 0.4 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 20 : 1)
 $C_{25}H_{28}N_2O_5$
 ESI-Massenspektrum: $m/z = 435$ $[M - H^-]$ 45
 (64) 3-Z-[1-(4-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(4-tert.Butoxycarbonylpiperazin-1-yl-methyl)-anilin
 R_f -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1) 50
 $C_{33}H_{36}N_4O_5$
 ESI-Massenspektrum: $m/z = 567$ $[M - H^-]$
 (65) 3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenylmethylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilin 55
 R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5 : 1)
 $C_{27}H_{22}N_4O_3$
 ESI-Massenspektrum: $m/z = 449$ $[M - H^-]$
 (66) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonylamino)-3-nitro-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon 60
 Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 6-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-3-amino-nitrobenzol
 R_f -Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5 : 1)
 $C_{28}H_{29}N_5O_7S$
 ESI-Massenspektrum: $m/z = 578$ $[M - H^-]$ 65
 (67) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonylamino)-3-amino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethyla-

mino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-3-amino-anilin

R_F-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20 : 1)

C₂₅H₃₁N₅O₅S

ESI-Massenspektrum: m/z = 548 [M – H⁺]

(68) 3-Z-[1-(4-((3-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(3-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilin

R_F-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1)

C₃₅H₃₆N₄O₅S

ESI-Massenspektrum: m/z = 623 [M – H⁺]

(69) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonylamino)-3-chlor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-3-chlor-anilin

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1)

C₂₈H₂₉ClN₄O₅S

ESI-Massenspektrum: m/z = 567/569 [M – H⁺]

(70) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-p-phenyldiamin

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C₂₈H₂₈N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 483 [M – H⁺]

(71) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilin

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C₂₉H₃₀N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 497 [M – H⁺]

(72) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propionyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propionyl-amino)-anilin

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C₃₀H₃₂N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 511 [M – H⁺]

(73) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-butyryl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-butyryl-amino)-anilin

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C₃₁H₃₄N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 525 [M – H⁺]

(74) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-isobutyryl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-isobutyryl-amino)-anilin

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C₃₁H₃₄N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 525 [M – H⁺]

(75) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-benzoyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-benzoyl-amino)-anilin

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C₃₄H₃₂N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 559 [M – H⁺]

(76) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-3-amino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-3-amino-anilin

R_F-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20 : 1)

C₂₉H₃₁N₅O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 512 [M – H⁺]

(77) 3-Z-[1-(4-(4-Hydroxymethyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-in-

dolinon	
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(4-Hydroxymethyl-piperidin-1-yl-methyl-amino)-anilin	
R _F -Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5 : 1)	
C ₃₀ H ₃₁ N ₃ O ₄	5
ESI-Massenspektrum: m/z = 496 [M – H [–]]	
(78) 3-Z-[1-(4-(2-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon	
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(2-(4-Hydroxypiperidin-1-yl)-ethyl-amino)-anilin	
R _F -Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5 : 1)	10
C ₃₀ H ₃₁ N ₃ O ₄	
ESI-Massenspektrum: m/z = 496 [M – H [–]]	
(79) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propylsulfonylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon	
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propylsulfonyl-p-phenylendiamin	15
R _F -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)	
C ₃₀ H ₃₄ N ₄ O ₅ S	
ESI-Massenspektrum: m/z = 561 [M – H [–]]	
(80) -Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-butylsulfonylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon	20
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-butylsulfonyl-p-phenylendiamin	
R _F -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)	
C ₃₁ H ₃₆ N ₄ O ₅ S	25
ESI-Massenspektrum: m/z = 575 [M – H [–]]	
(81) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-phenylsulfonylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon	
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-phenylsulfonyl-p-phenylendiamin	30
R _F -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)	
C ₃₃ H ₃₂ N ₄ O ₅ S	
ESI-Massenspektrum: m/z = 595 [M – H [–]]	
(82) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-benzylsulfonylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon	35
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-benzylsulfonyl-p-phenylendiamin	
R _F -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)	
C ₃₄ H ₃₄ N ₄ O ₅ S	
ESI-Massenspektrum: m/z = 609 [M – H [–]]	40
(83) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-ethylsulfonylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon	
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-ethylsulfonyl-p-phenylendiamin	
R _F -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)	45
C ₂₉ H ₃₂ N ₄ O ₅ S	
ESI-Massenspektrum: m/z = 547 [M – H [–]]	
(84) 3-Z-[1-(4-((Imidazolidin-2,4-dion-5-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon	
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((Imidazolidin-2,4-dion-5-yl)-methyl)-anilin	50
R _F -Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5 : 1)	
C ₂₇ H ₂₂ N ₄ O ₅	
ESI-Massenspektrum: m/z = 481 [M – H [–]]	
(85) 3-Z-[1-(4-((3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon	55
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-methyl)-anilin	
R _F -Wert: 0.1 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1)	
C ₂₈ H ₂₇ N ₃ O ₄	60
ESI-Massenspektrum: m/z = 468 [M – H [–]]	
(86) 3-Z-[1-(4-(Cyclohexyl-methyl)-anilino)-1-phenylmethylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon	
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Cyclohexyl-methyl)-anilin (Eur. J. Med. Chem. Ther. 1992, 27, 537–544)	
R _F -Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1)	65
C ₃₀ H ₃₀ N ₂ O ₃	
ESI-Massenspektrum: m/z = 465 [M – H [–]]	
(87) 3-Z-[1-(4-(Cyclohexyl-carbonyl)-anilino)-1-phenylmethylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon	

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Cyclohexyl-carbonyl)-anilin

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1)

C₃₀H₂₈N₂O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 479 [M – H[–]]

(88) 3-Z-[1-(4-Diethylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Diethylaminomethyl)-anilin

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1)

C₂₈H₂₉N₃O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 454 [M – H[–]]

(89) 3-Z-[1-(4-(N-(n-Hexyl)-N-methyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(n-Hexyl)-N-methyl-aminomethyl)-anilin

R_F-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1)

C₃₁H₃₅N₃O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 496 [M – H[–]]

(90) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(furan-2-carbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(furan-2-carbonyl)-amino)-anilin

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C₃₂H₃₀N₄O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 549 [M – H[–]]

(91) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(2-methoxybenzoyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(2-methoxy-benzoyl)-amino)-anilin

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C₃₅H₃₄N₄O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 589 [M – H[–]]

(92) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(pyridin-3-carbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(pyridin-3-carbonyl)-amino)-anilin

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C₃₃H₃₁N₅O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 560 [M – H[–]]

(93) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(phenyl-acetyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(phenyl-acetyl)-amino)-anilin

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C₃₅H₃₄N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z 573 [M – H[–]]

(94) 3-Z-[1-(4-(N-Ethyl-N-methyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-Ethyl-N-methyl-aminomethyl)-anilin

R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1)

C₂₇H₂₇N₃O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 440 [M – H[–]]

(95) 3-Z-[1-(4-(Imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Imidazol-2-yl)-anilin

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1)

C₂₆H₂₀N₄O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 435 [M – H[–]]

(96) 3-Z-[1-(4-(1-Ethyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenylmethylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(1-Ethyl-imidazol-2-yl)-anilin

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1)

C₂₈H₂₄N₄O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 463 [M – H[–]]

(97) 3-Z-[1-(4-(1-Benzyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenylmethylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(1-Benzyl-imidazol-2-yl)-anilin

R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20 : 1)

- $C_{33}H_{26}N_4O_3$
ESI-Massenspektrum: $m/z = 525 [M - H^-]$
(98) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-isopropylsulfonylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-isopropylsulfonyl-p-phenylendiamin
 R_F -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)
 $C_{30}H_{34}N_4O_5S$
ESI-Massenspektrum: $m/z = 561 [M - H^-]$
(99) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin
 R_F -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)
 $C_{31}H_{32}N_4O_4$
ESI-Massenspektrum: $m/z = 523 [M - H^-]$
(100) 3-Z-[1-(4-(N-(Morpholin-4-yl-methylcarbonyl)-N-methylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(Morpholin-4-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin
 R_F -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)
 $C_{30}H_{30}N_4O_5$
ESI-Massenspektrum: $m/z = 525 [M - H^-]$
(101) 3-Z-[1-(4-(N-((4-Benzyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-((4-Benzyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin
 R_F -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)
 $C_{37}H_{37}N_5O_4$
ESI-Massenspektrum: $m/z = 614 [M - H^-]$
(102) 3-Z-[1-(4-(N-(Pyrrolidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(Pyrrolidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin
 R_F -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)
 $C_{30}H_{30}N_4O_4$
ESI-Massenspektrum: $m/z = 509 [M - H^-]$
(103) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-3-brom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-3-brom-anilin
 R_F -Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5 : 1)
 $C_{29}H_{29}BrN_4O_4$
ESI-Massenspektrum: $m/z = 575/577 [M - H^-]$
(104) 3-Z-[1-(4-(5-Methyl-imidazol-4-yl)-anilino)-1-phenylmethylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(5-Methyl-imidazol-4-yl)-anilin
 R_F -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 10 : 1 : 0.01)
 $C_{27}H_{22}N_4O_3$
ESI-Massenspektrum: $m/z = 449 [M - H^-]$
(105) 3-Z-[1-(4-(N-((2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl)-N-isopropyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-((2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl)-N-isopropyl-p-phenylendiamin
 R_F -Wert: 0.1 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1)
 $C_{31}H_{34}N_4O_4$
ESI-Massenspektrum: $m/z = 525 [M - H^-]$
(106) 3-Z-[1-(4-(N-((2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl)-N-benzyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-((2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl)-N-benzyl-p-phenylendiamin
 R_F -Wert: 0.1 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1)
 $C_{31}H_{34}N_4O_4$
ESI-Massenspektrum: $m/z = 525 [M - H^-]$
(107) 3-Z-[1-(4-(N-Butyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-Butyl-N-tert.butoxycarbonylaminomethyl)-anilin

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C₃₃H₃₇N₃O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 554 [M – H[–]]

(108) 3-Z-[1-(4-(N-(N-Aminocarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(N-Aminocarbonylmethyl-N-methylamino)-methylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C₂₉H₂₉N₅O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 526 [M – H[–]]

(109) 3-Z-[1-(4-(N-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C₃₄H₃₂N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 559 [M – H[–]]

(110) 3-Z-[1-(4-(N-(Di-(2-methoxyethyl)-amino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(Di-(2-methoxyethyl)-aminomethylcarbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C₃₂H₃₆N₄O₆

ESI-Massenspektrum: m/z = 571 [M – H[–]]

(111) 3-Z-[1-(4-(N-(2-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(2-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

R_F-Wert: 0.8 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5 : 1)

C₃₆H₄₁N₅O₆

ESI-Massenspektrum: m/z = 638 [M – H[–]]

(112) 3-Z-[1-(4-(N-(2-(Piperidin-1-yl)-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(2-(Piperidin-1-yl)-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5 : 1)

C₃₂H₃₄N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 537 [M – H[–]]

(113) 3-Z-[1-(4-(N-(2-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(2-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-p-phenylendiamin

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1)

C₃₅H₃₄N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 573 [M – H[–]]

(114) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-isopropyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-isopropyl-p-phenylendiamin

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C₃₀H₃₂N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 511 [M – H[–]]

(115) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-isopropyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-isopropyl-p-phenylendiamin

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C₃₃H₃₆N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 551 [M – H[–]]

(116) 3-Z-[1-(4-(N-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-isopropyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-isopropyl-p-phenylendiamin

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C₃₇H₄₃N₅O₆

ESI-Massenspektrum: m/z = 652 [M – H[–]]

(117) 3-Z-[1-(4-(N-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-benzyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-((N-Benzyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-benzyl-p-phenylendiamin	
R _F -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)	
C ₄₀ H ₃₆ N ₄ O ₄	
ESI-Massenspektrum: m/z = 635 [M – H [–]]	5
(118) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl)-N-benzylamino)-anilino]-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon	
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und N-(Dimethylamino-methylcarbonyl)-N-benzyl-p-phenylendiamin	
R _F -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 9 : 1)	10
C ₃₄ H ₃₂ N ₄ O ₄	
ESI-Massenspektrum: m/z = 559 [M – H [–]]	
(119) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-benzylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon	
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(5-Methyl-imidazol-4-yl)-anilin	15
R _F -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)	
C ₃₇ H ₃₆ N ₄ O ₄	
ESI-Massenspektrum: m/z = 559 [M – H [–]]	
(120) 3-Z-[1-(4-(1,2,4-Triazol-2-yl-methyl)-anilino)-1-phenylmethylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon	20
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(1,2,4-Triazol-1-yl-methyl)-anilin	
R _F -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1)	
C ₂₆ H ₂₁ N ₅ O ₃	
ESI-Massenspektrum: m/z = 450 [M – H [–]]	25
(121) 3-Z-[1-(4-(1,2,3-Triazol-2-yl-methyl)-anilino)-1-phenylmethylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon	
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(1,2,3-Triazol-2-yl-methyl)-anilin	
R _F -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 20 : 1)	
C ₂₆ H ₂₁ N ₅ O ₃	30
ESI-Massenspektrum: m/z = 450 [M – H [–]]	
(122) 3-Z-[1-(4-(1,2,3-Triazol-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenylmethylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon	
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(1,2,3-Triazol-1-yl-methyl)-anilin	
R _F -Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)	35
C ₂₆ H ₂₁ N ₅ O ₃	
ESI-Massenspektrum: m/z = 450 [M – H [–]]	
(123) 3-Z-[1-(4-((N-Aminocarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon	
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((N-Aminocarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilin	40
R _F -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)	
C ₂₇ H ₂₆ N ₄ O ₄	
ESI-Massenspektrum: m/z = 469 [M – H [–]]	
(124) 3-Z-[1-(4-((Di-(2-methoxy-ethyl)-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon	45
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((Di-(2-methoxy-ethyl)-amino)-methyl)-anilin	
R _F -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)	
C ₃₀ H ₃₃ N ₃ O ₅	50
ESI-Massenspektrum: m/z = 514 [M – H [–]]	
(125) 3-Z-[1-(4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenylmethylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon	
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilin	
R _F -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)	55
C ₂₈ H ₂₇ N ₃ O ₃	
ESI-Massenspektrum: m/z = 452 [M – H [–]]	
(126) 3-Z-[1-(4-((Di-(2-hydroxy-ethyl)-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon	
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((Di-(2-hydroxy-ethyl)-amino)-methyl)-anilin	60
R _F -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)	
C ₂₈ H ₂₉ N ₃ O ₅	
ESI-Massenspektrum: m/z = 486 [M – H [–]]	
(127) 3-Z-[1-(4-((N-Ethoxycarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon	65
Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((N-Ethoxycarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilin	

R_F-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 40 : 1)

C₂₉H₂₉N₃O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 498 [M - H⁻]

(128) 3-Z-[1-(4-(Azetidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenylmethylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(Azetidin-1-yl-methyl)-anilin

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 9 : 1 : 0.5)

C₂₇H₂₅N₃O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 438 [M - H⁻]

(129) 3-Z-[1-(4-(N-Propyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-Propyl-N-tert.butoxycarbonylaminomethyl)-anilin

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C₃₂H₃₅N₃O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 540 [M - H⁻]

(130) 3-Z-[1-(4-(N-(2-(2-Methoxy-ethoxy)-ethyl)-N-methylamino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((N-(2-(2-Methoxy-ethoxy)-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilin

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C₃₀H₃₃N₃O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 514 [M - H⁻]

(131) 3-Z-[1-(4-((N-(tert.Butoxycarbonyl-3-amino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(N-(N-tert.Butoxycarbonyl-3-amino-propyl)-N-methyl-aminomethyl)-anilin

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C₃₃H₃₈N₄O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 571 [M + H⁺]

(132) 3-Z-[1-(4-((N-(Methylcarbamoyl-methyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((N-(Methylcarbamoyl-methyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilin

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C₂₈H₂₈N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 483 [M - H⁻]

(133) 3-Z-[1-(4-((N-(Dimethylcarbamoyl-methyl)-N-methylamino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((N-(Dimethylcarbamoyl-methyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilin

R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1)

C₂₉H₃₀N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 497 [M - H⁻]

(134) 3-Z-[1-(4-Methyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-Methyl-anilin

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C₂₄H₂₀N₂O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 383 [M - H⁻]

(135) 3-Z-[1-(4-((N-Propyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((N-Propyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilin

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C₂₈H₂₉N₃O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 454 [M - H⁻]

(136) 3-Z-[1-(4-((N-(2-Hydroxy-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((N-(2-Hydroxy-ethyl)-N-methylamino)-methyl)-anilin

R_F-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 40 : 1)

C₂₇H₂₇N₃O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 456 [M - H⁻]

(137) 3-Z-[1-(4-((N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilin

(138) 3-Z-[1-(4-((N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-me-

thoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilin

(139) 3-Z-[1-(4-((N-(2-Methoxy-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

5

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-((N-(2-Methoxy-ethyl)-N-methylamino)-methyl)-anilin

(140) 3-Z-[1-(4-(3-Oxo-piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und 4-(3-Oxo-piperazin-1-yl-methyl)-anilin

10

Beispiel 4

3-Z-[1-(4-Carboxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

15

[0112] 485 mg 3-Z-[1-(4-tert.Butoxycarbonyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon werden in 15 ml Methylenchlorid gelöst und 6.0 ml Trifluoessigsäure zugegeben. Das Gemisch wird 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand aus Ether umkristallisiert.

Ausbeute: 375 mg (87% der Theorie),

20

R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1)

C₂₅H₂₀N₂O₅

Massenspektrum: m/z = 428 [M⁺]

[0113] Analog Beispiel 4 werden folgende Verbindungen hergestellt:

25

(1) 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 5 : 1 : 0.01)

C₂₄H₂₁N₃O₃

30

ESI-Massenspektrum: m/z = 398 [M - H⁻]

(2) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-ethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 10 : 1 : 0.01)

35

C₂₆H₂₅N₂O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 426 [M - H⁻]

(3) 3-Z-[1-(4-Carboxymethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-tert.Butoxycarbonylmethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

R_F-Wert: 0.1 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol/Ammoniak = 5 : 1 : 0.01)

40

C₂₆H₂₂N₂O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 441 [M - H⁻]

(4) 3-Z-[1-(4-Carboxy-anilino)-1-ethyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-tert.Butoxycarbonyl-anilino)-1-ethyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

R_F-Wert: 0.1 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 20 : 1)

45

C₂₁H₂₀N₂O₅

ESI-Massenspektrum: m/z = 379 [M - H⁻]

(5) 3-Z-[1-(4-Piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

50

R_F-Wert: 0.1 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 10 : 1 : 0.01)

C₂₈H₂₈N₄O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 469 [M + H⁺]

(6) 3-Z-[1-(4-Butylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-Butyl-N-tert.butoxycarbonylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

55

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C₂₈H₂₉N₃O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 454 [M - H⁻]

(7) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

60

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-N-ethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 10 : 1 : 0.01)

C₂₇H₂₇N₃O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 442 [M + H⁺]

65

(8) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-ethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

R_F-Wert: 0.2 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 5 : 1 : 0.01)

C₂₅H₂₄N₄O₂

ESI-Massenspektrum: m/z = 411 [M - H⁻]

(9) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-isopropylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-((4-tert.Butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-isopropyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R_F-Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C₃₂H₃₅N₅O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 552 [M - H⁻]

(10) 3-Z-[1-(4-(N-((2-(Piperazin-1-yl)-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-((2-(4-tert.Butoxycarbonylpiperazin-1-yl)-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 5 : 1 : 0.01)

C₃₁H₃₃N₅O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 540 [M + H⁺]

(11) 3-Z-[1-(4-(N-Propyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-Propyl-N-tert.butoxycarbonylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R_F-Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C₂₇H₂₇N₃O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 440 [M - H⁻]

(12) 3-Z-[1-(4-((N-(3-Amino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-((N-(tert.Butoxycarbonyl-3-aminopropyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R_F-Wert: 0.35 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C₂₈H₃₀N₄O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 471 [M + H⁺]

(13) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(2-amino-ethoxy)-carbonyl]-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(2-N-tert.butoxycarbonyl-amino-ethoxy)-carbonyl]-2-indolinon

Beispiel 5

3-Z-[1-(4-Methylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

[0114] 100 mg 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon werden in 20 ml Ethanol gelöst, 0.2 ml 1 N Salzsäure zugesetzt und das Gemisch 70 Minuten bei Raumtemperatur und 50 psi Wasserstoffdruck hydriert. Die Reaktionslösung wird filtriert und das Filtrat einrotiert. Der Rückstand wird bei 100°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 50 mg (53% der Theorie),

R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol/Ammoniak = 5 : 1 : 0.01)

C₂₆H₂₅N₃O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 426 [M - H⁻]

[0115] Analog Beispiel 5 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(4-Methylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R_F-Wert: 0.2 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 10 : 1 : 0.01)

C₂₅H₂₃N₃O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 412 [M - H⁻]

(2) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-((2-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 10 : 1 : 0.01)

C₂₇H₂₈N₄O₅S

ESI-Massenspektrum: m/z = 519 [M - H⁻]

(3) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Amino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-Cyanomethyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 5 : 1 : 0.01)

C₂₆H₂₆N₄O₅S

ESI-Massenspektrum: $m/z = 505 [M - H^-]$

(4) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Methylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-(3-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R_F -Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 5 : 1 : 0.01)

$C_{28}H_{30}N_4O_5S$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 533 [M - H^-]$

(5) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-((4-Benzyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R_F -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

$C_{30}H_{31}N_5O_4$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 524 [M - H^-]$

(6) 3-Z-[1-(4-(N-(Methylamino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-((N-Benzyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R_F -Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

$C_{27}H_{26}N_4O_4$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 469 [M - H^-]$

(7) 3-Z-[1-(4-(N-((2-Methylamino-ethyl)-carbonyl)-N-methylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-((2-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R_F -Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 5 : 1 : 0.01)

$C_{28}H_{28}N_4O_4$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 483 [M - H^-]$

Beispiel 6

3-Z-[1-(4-Ureidomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

[0116] 300 mg 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon werden in 15 ml Methanol gelöst und 200 ml Triethylamin zugegeben. Anschließend werden 400 mg Kaliumcyanat in 5 ml Wasser zugegeben. Nach 2 Tagen Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung einrotiert, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und je einmal mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird bei 100°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 100 mg (21% der Theorie),

R_F -Wert: 0.7 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5 : 1)

$C_{25}H_{22}N_4O_4$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 441 [M - H^-]$

Beispiel 7

3-Z-[1-(4-Guanidinomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

[0117] 300 mg 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon werden in 5 ml Dimethylformamid gelöst und 300 ml Triethylamin zugegeben. Anschließend werden 700 mg 3,5-Dimethylpyrazol-1-carbonsäureamidin in 5 ml Dimethylformamid zugegeben. Nach einem Tag Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung einrotiert. Der Rückstand wird bei 100°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 200 mg (87% der Theorie),

R_F -Wert: 0.1 (Reversed Phase RP 8, Methanol/fünfprozentige Kochsalzlösung = 6 : 4)

$C_{25}H_{23}N_5O_3$

Massenspektrum: $m/z = 441 [M^+]$

Beispiel 8

3-Z-[1-(4-Acetylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

[0118] 100 mg 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon werden in 5 ml Eisessig gelöst, 0.1 ml Essigsäureanhydrid zugegeben und das Gemisch 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird die Reaktionslösung auf gesättigte Sodalösung gegossen und viermal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und einrotiert. Der Rückstand wird bei 100°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 20 mg (23% der Theorie),

R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1)

C₂₆H₂₃N₃O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 440 [M - H⁻]

[0119] Analog Beispiel 8 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(4-(N-Methylsulfonyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und Methansulfonylchlorid/Triethylamin

R_F-Wert: 0.7 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5 : 1)

C₂₅H₂₃N₃O₅S

ESI-Massenspektrum: m/z = 476 [M - H⁻]

(2) 3-Z-[1-(4-(4-Benzoyl-piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und Benzoylchlorid

R_F-Wert: 0.7 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1)

C₃₅H₃₂N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 571 [M - H⁻]

(3) 3-Z-[1-(4-((N-(3-Acetyl-amino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-((N-(3-Amino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 9 : 1)

C₃₀H₃₂N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 511 [M - H⁻]

(4) 3-Z-[1-(4-((N-(3-Methylsulfonylamino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-((N-(3-Amino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und Methansulfonylchlorid/Triethylamin

Beispiel 9

3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon

[0120] 0.8 g 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon werden in 30 ml Ethanol gelöst, 8.3 ml 1 N Natronlauge zugegeben und die Mischung 1 Stunde bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen wird mit 8.3 ml 1 N Salzsäure neutralisiert. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser, Ethanol und Ether gewaschen und im Vakuum bei 100°C getrocknet.

Ausbeute: 0.7 g (89% der Theorie),

R_F-Wert: 0.2 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5 : 2)

C₂₈H₂₇N₃O₃

Massenspektrum: m/z = 453 [M⁺]

[0121] Analog Beispiel 9 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(4-Brom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon
Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Brom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
R_F-Wert: 0.4 (Kieselgel, Toluol/Essigester = 5 : 1)

C₂₂H₁₅BrN₂O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 435/437 [M + H⁺]

(2) 3-Z-[1-(3-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon
Hergestellt aus 3-Z-[1-(3-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
R_F-Wert: 0.7 (Reversed Phase RP 8, Methanol/fünfprozentige Kochsalzlösung = 4 : 1)

C₂₅H₂₃N₃O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 414 [M + H⁺]

(3) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon
Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
R_F-Wert: 0.7 (Reversed Phase RP 8, Methanol/fünfprozentige Kochsalzlösung = 4 : 1)

C₂₅H₂₃N₃O₃

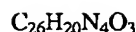
ESI-Massenspektrum: m/z = 412 [M - H⁻]

(4) 3-Z-[1-(4-[(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl]-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon
Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-[(2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl]-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
R_F-Wert: 0.6 (Reversed Phase RP 8, Methanol/fünfprozentige Kochsalzlösung = 4 : 1)

C₃₀H₃₁N₃O₃

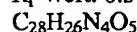
ESI-Massenspektrum: m/z = 482 [M + H⁺]

(5) 3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon
Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
R_F-Wert: 0.6 (Reversed Phase RP 8, Methanol/fünfprozentige Kochsalzlösung = 4 : 1)

ESI-Massenspektrum: $m/z = 435$ $[\text{M} - \text{H}^-]$

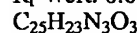
(6) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-dimethylaminocarbonylmethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-dimethylaminocarbonylmethyl-amino)-anilino)-1-phenylmethylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

 R_F -Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1)ESI-Massenspektrum: $m/z = 497$ $[\text{M} - \text{H}^-]$

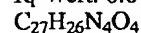
(7) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

 R_F -Wert: 0.6 (Reversed Phase RP 8, Methanol/fünfprozentige Kochsalzlösung = 4 : 1)ESI-Massenspektrum: $m/z = 412$ $[\text{M} - \text{H}^-]$

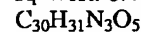
(8) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

 R_F -Wert: 0.6 (Reversed Phase RP 8, Methanol/fünfprozentige Kochsalzlösung = 4 : 1)ESI-Massenspektrum: $m/z = 469$ $[\text{M} - \text{H}^-]$

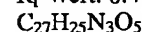
(9) 3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-ethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-ethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

 R_F -Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1)ESI-Massenspektrum: $m/z = 512$ $[\text{M} - \text{H}^-]$

(10) 3-Z-[1-(4-((N-Carboxymethyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-((N-Ethoxycarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

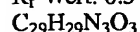
 R_F -Wert: 0.4 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 6 : 1)ESI-Massenspektrum: $m/z = 470$ $[\text{M} - \text{H}^-]$

Beispiel 10

3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

[0122] 0.9 g 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon werden in 35 ml Dimethylformamid suspendiert und 0.4 g Carbonyldiimidazol zugegeben. Das Gemisch wird 14 Stunden bei 80°C gerührt. Nach dieser Zeit werden 20 ml Methanol zugegeben und nochmals 3 Stunden bei 50°C gerührt. Das Lösungsmittel wird abgezogen und der Rückstand über eine Kieselgelsäule mit Methylenchlorid/Methanol (3 : 1) als Laufmittel aufgereinigt.

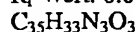
Ausbeute: 0.5 g (49% der Theorie),

 R_F -Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 30 : 1)ESI-Massenspektrum: $m/z = 468$ $[\text{M} + \text{H}^+]$

[0123] Analog Beispiel 10 werden folgende Verbindungen hergestellt:

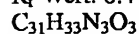
(1) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-benzyloxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und Benzylalkohol

 R_F -Wert: 0.6 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 30 : 1)Massenspektrum: $m/z = 543$ $[\text{M}^+]$

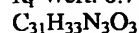
(2) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-isopropylloxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und Isopropanol

 R_F -Wert: 0.4 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Isopropanol = 30 : 1)Massenspektrum: $m/z = 495$ $[\text{M}^+]$

(3) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-propylloxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und n-Propanol

 R_F -Wert: 0.7 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5 : 1)

Massenspektrum: $m/z = 495 [M^+]$

(4) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-butyloxycarbonyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und n-Butanol

R_F -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1)

$C_{32}H_{35}N_3O_3$

Massenspektrum: $m/z = 509 [M^+]$

(5) 3-Z-[1-(4-Brom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-Brom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und Ammoniak

R_F -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol 10 : 1)

$C_{22}H_{16}BrN_2O_3$

Massenspektrum: $m/z = 432/434 [M - H^-]$

(6) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethylcarbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und Ethylamin

R_F -Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5 : 1)

$C_{30}H_{32}N_4O_2$

Massenspektrum: $m/z = 480 [M^+]$

(7) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(2-methoxy-ethoxy)-carbonyl]-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und Methylglycol

R_F -Wert: 0.8 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 4 : 1)

$C_{25}H_{23}N_3O_3$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 470 [M - H^-]$

(8) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(2-dimethylamino-ethoxy)-carbonyl]-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und 2-Dimethylaminoethanol

(9) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(2-N-tert.butoxycarbonyl-amino-ethoxy)-carbonyl]-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und 2-N-tert.butoxycarbonyl-amino-ethanol

(10) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(2,2,2-trifluorethoxy)-carbonyl]-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und 2,2,2-Trifluorethanol

Beispiel 11

3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

[0124] 0.9 g 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon, 0.8 g TBTU und 0.4 g HOBT werden in 25 ml Dimethylformamid suspendiert und 1.0 ml Triethylamin zugegeben. Die Mischung wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach dieser Zeit wird bei 10–15°C über 15 Minuten Ammoniakgas eingeleitet und 1.5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser, Ethanol und Ether gewaschen und im Vakuum bei 100°C getrocknet.

Ausbeute: 0.6 g (64% der Theorie),

R_F -Wert: 0.4 (Reversed Phase RP 8, Methanol/fünfprozentige Kochsalzlösung = 6 : 4)

$C_{28}H_{28}N_4O_2$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 453 [M + H^+]$

[0125] Analog Beispiel 11 werden folgende Verbindungen hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-dimethylcarbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und Dimethylaminhydrochlorid/Diisopropylethylamin

R_F -Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol = 5 : 1)

$C_{30}H_{32}N_4O_2$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 481 [M + H^+]$

(2) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-(N-ethyl-N-methyl-carbamoyl)-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und N-Ethyl-N-methyl-amin

R_F -Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 20 : 1)

$C_{31}H_{34}N_4O_2$

ESI-Massenspektrum: $m/z = 495 [M + H^+]$

(3) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methylcarbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und Methyl-

laminhydrochlorid/Diisopropylethylamin

R_F-Wert: 0.3 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Ethanol = 20 : 1)

C₂₉H₃₀N₄O₂

ESI-Massenspektrum: m/z = 467 [M + H⁺]

(4) 3-Z-[1-(3-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methylcarbamoyl-2-indolinon 5

Hergestellt aus 3-Z-[1-(3-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxyl-2-indolinon und Methylaminhydrochlorid/Triethylamin

R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel, Methylenchlorid/Ethanol = 2 : 1)

C₂₆H₂₆N₄O₂

Massenspektrum: m/z = 426 [M⁺]

(5) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-(2-hydroxyethyl-carbamoyl)-2-indolinon 10

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und Ethanolamin/Diisopropylethylamin

R_F-Wert: 0.5 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 20 : 1)

C₃₀H₃₂N₄O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 495 [M - H⁻]

(6) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-diethylcarbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon und Diethylaminhydrochlorid/Diisopropylethylamin

R_F-Wert: 0.8 (Aluminiumoxid, Methylenchlorid/Methanol = 10 : 1)

C₃₂H₃₆N₄O₂

ESI-Massenspektrum: m/z = 509 [M + H⁺]

(7) 3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-ethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-ethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon 25

R_F-Wert: 0.3 (Kieselgel, Toluol/Ethylacetat/Ethanol = 4 : 2 : 1)

C₃₀H₃₂N₄O₄

ESI-Massenspektrum: m/z = 511 [M - H⁻]

(8) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6'-carbamoyl-2-indolinon 30

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carboxy-2-indolinon

R_F-Wert: 0.5 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 5 : 1 : 0.01)

C₂₇H₂₇N₅O₃

ESI-Massenspektrum: m/z = 468 [M - H⁻]

Beispiel 12

3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon × Citronensäure 40

[0126] 3.25 g Citronensäuremonohydrat werden in 50 ml Methanol vorgelegt und 5.0 g 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon bei Raumtemperatur zugegeben. Die entstandene Lösung wird eingeeengt, der Rückstand mit Ether gewaschen und aus Ethylacetat umkristallisiert. 45

Ausbeute: 6.3 g (90% der Theorie),

R_F-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 5 : 1 : 0.01)

Schmelzpunkt: 198°C

C₂₈H₂₈N₄O₅ × C₆H₈O₇

ESI-Massenspektrum: m/z = 483 [M - H⁻]

Elementaranalyse:

berechnet:

C 60.34; H 5.37; N 8.28

gefunden:

C 59.98; H 5.25; N 8.13

[0127] Analog Beispiel 12 wird folgende Verbindung hergestellt:

(1) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon × Methansulfonsäure 60

Hergestellt aus 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und Methansulfonsäure

R_F-Wert: 0.6 (Kieselgel, Methylenchlorid/Methanol/Ammoniak = 5 : 1 : 0.01)

Schmelzpunkt: 275°C

C₂₆H₂₅N₃O₃ × CH₄O₃S

ESI-Massenspektrum: m/z = 426 [M - H⁻]

Elementaranalyse:

berechnet:

C 61.92; H 5.59; N 8.03; S 6.12

gefunden:

C 61.43; H 5.87; N 7.85; S 5.39

5 [0128] Analog den vorstehenden Beispielen können folgende Verbindungen hergestellt werden:

- (1) 3-Z-[1-(4-Anilino-1-phenyl-methylen)-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (2) 3-Z-[1-(4-Nitro-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (3) 3-Z-[1-(4-Fluor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- 10 (4) 3-Z-[1-(4-Chlor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (5) 3-Z-[1-(4-Iod-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (6) 3-Z-[1-(4-Cyano-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (7) 3-Z-[1-(4-Methoxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (8) 3-Z-[1-(4-Ethoxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- 15 (9) 3-Z-[1-(4-Trifluormethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (10) 3-Z-[1-(4-Methyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (11) 3-Z-[1-(4-Methylmercapto-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (12) 3-Z-[1-(4-Aminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (13) 3-Z-[1-(4-(Isopropylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- 20 (14) 3-Z-[1-(4-(Anilinomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (15) 3-Z-[1-(4-(Propylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (16) 3-Z-[1-(4-(Butylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (17) 3-Z-[1-(4-(Isobutylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (18) 3-Z-[1-(4-(Cyclohexylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- 25 (19) 3-Z-[1-(4-(Benzylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (20) 3-Z-[1-(4-(N-Ethyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (21) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-propyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (22) 3-Z-[1-(4-(N-Isopropyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- 30 (23) 3-Z-[1-(4-(N-Ethyl-N-propyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (24) 3-Z-[1-(4-(N-Ethyl-N-isopropyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (25) 3-Z-[1-(4-(Dipropylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (26) 3-Z-[1-(4-(Diisopropylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- 35 (27) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-ethyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (28) 3-Z-[1-(4-(Dibenzylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (29) 3-Z-[1-(4-(3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (30) 3-Z-[1-(4-(3,5-Dimethyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (31) 3-Z-[1-(4-(Azepan-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- 40 (32) 3-Z-[1-(4-(Piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (33) 3-Z-[1-(4-(Morpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (34) 3-Z-[1-(4-(Thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (35) 3-Z-[1-(4-(1-Oxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (36) 3-Z-[1-(4-(1,1-Dioxo-thiomorpholin-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- 45 (37) 3-Z-[1-(4-(Acetyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (38) 3-Z-[1-(4-(2-Amino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (39) 3-Z-[1-(4-(2-Methyl-amino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (40) 3-Z-[1-(4-(2-Ethyl-amino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- 50 (41) 3-Z-[1-(4-(2-Diethyl-amino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (42) 3-Z-[1-(4-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (43) 3-Z-[1-(4-(2-Acetyl-amino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (44) 3-Z-[1-(4-(3-Amino-propyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (45) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethyl-amino-propyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- 55 (46) 3-Z-[1-(4-(N-Aminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (47) 3-Z-[1-(4-(N-Methylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (48) 3-Z-[1-(4-(N-Ethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- 60 (49) 3-Z-[1-(4-(N-Diethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (50) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- 65 (51) 3-Z-[1-(4-(N-(Morpholin-4-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (52) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

- (53) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Amino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (54) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylamino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (55) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Diethylamino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon 5
- (56) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(2-aminoethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (57) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(2-methylamino-ethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (58) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(2-methylamino-propyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon 10
- (59) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (60) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(aminocarbonylmethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon 15
- (61) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(dimethylaminocarbonylmethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (62) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(piperidin-1-yl-carbonylmethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (63) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-(aminocarbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon 20
- (64) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-(methylaminocarbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (65) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-(dimethylaminocarbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon 25
- (66) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-(piperidin-1-yl-carbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (67) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Aminoethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (68) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon 30
- (69) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Ethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (70) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Diethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon 35
- (71) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (72) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (73) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Piperazin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon 40
- (74) 3-Z-[1-(4-(N-(2-(Morpholin-4-yl)-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (75) 3-Z-[1-(4-(N-(Aminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon 45
- (76) 3-Z-[1-(4-(N-(Methylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (77) 3-Z-[1-(4-(N-(Ethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (78) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino)-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon 50
- (79) 3-Z-[1-(4-(N-(Diethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (80) 3-Z-[1-(4-(N-(Pyrrolidin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon 55
- (81) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperidin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (82) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperazin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (83) 3-Z-[1-(4-(N-(Morpholin-4-yl)-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon 60
- (84) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (85) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propoxy)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (86) 3-Z-[1-(4-(Aminocarbonylmethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (87) 3-Z-[1-(4-(2-Aminocarbonyl-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon 65
- (88) 3-Z-[1-(4-(Pyridin-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (89) 3-Z-[1-(4-(Pyridin-3-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (90) 3-Z-[1-(4-(Pyridin-4-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

- (91) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 (92) 3-Z-[1-(4-(N-Ethylcarbonyl-N-(dimethylaminocarbonylmethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 (93) 3-Z-[1-(Carbamoylmethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 5 (94) 3-Z-[1-(4-Dimethylcarbamoylmethyl-anilino)-1-phenylmethylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 (95) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 (96) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-propyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 (97) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-butyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 (98) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 10 (99) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-ethyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 (100) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-propyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 (101) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-butyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 15 (102) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 (103) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-propyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 (104) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-butyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 20 (105) 3-Z-[1-(4-Tetrazol-5-yl-anilino)-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 (106) 3-Z-[1-(4-Tetrazol-5-yl-anilino)-ethyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 (107) 3-Z-[1-(4-Tetrazol-5-yl-anilino)-propyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 (108) 3-Z-[1-(4-Tetrazol-5-yl-anilino)-butyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 25 (109) 3-Z-[1-(4-Carboxy-anilino)-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 (110) 3-Z-[1-(4-Carboxy-anilino)-propyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 (111) 3-Z-[1-(4-Carboxy-anilino)-butyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 (112) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propionyl)-N-dimethylaminocarbonylmethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 30 (113) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butyryl)-N-dimethylaminocarbonylmethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 (114) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-(2-dimethylamino-ethylsulfonyl)-amino)-anilino)-1-phenylmethylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 (115) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-(3-dimethylamino-propylsulfonyl)-amino)-anilino)-1-phenylmethylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 35 (116) 3-Z-[1-(4-((2-Hydroxy-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 (117) 3-Z-[1-(4-((2-Methoxy-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 (118) 3-Z-[1-(4-((2-Dimethylamino-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 40 (119) 3-Z-[1-(4-((3-Dimethylamino-propyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 (120) 3-Z-[1-(4-((N-tert.Butoxycarbonyl-2-amino-ethyl)-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 (121) 3-Z-[1-(4-((N-tert.Butoxycarbonyl-3-amino-propyl)-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 45 (122) 3-Z-[1-(4-((2-Amino-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 (123) 3-Z-[1-(4-((3-Amino-propyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 (124) 3-Z-[1-(4-((2-Acetyl-amino-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 50 (125) 3-Z-[1-(4-((3-Acetyl-amino-propyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 (126) 3-Z-[1-(4-((2-Methylsulfonylamino-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 (127) 3-Z-[1-(4-((3-Methylsulfonylamino-propyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 55 (128) 3-Z-[1-(4-(N-(N-tert.Butoxycarbonyl-2-amino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 (129) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Amino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 60 (130) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Acetyl-amino-ethyl)-N-methyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 (131) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylsulfonylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 (132) 3-Z-[1-(4-(Carboxymethyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 65 (133) 3-Z-[1-(4-(Ethoxycarbonylmethyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 (134) 3-Z-[1-(4-(Carbamoylmethyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
 (135) 3-Z-[1-(4-(Dimethylcarbamoyl-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-

indolinon

- (136) 3-Z-[1-(4-(Methylcarbamoyl-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (137) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methylamino)-3-amino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon 5
- (138) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methylamino)-3-nitro-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (139) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methylamino)-3-acetylamino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (140) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methylamino)-3-methylsulfonylamino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon 10
- (141) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methylamino)-3-cyano-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (142) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methylamino)-3-hydroxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon 15
- (143) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methylamino)-3-methoxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (144) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methylamino)-3-ethoxycarbonyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (145) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methylamino)-3-carboxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon 20
- (146) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methylamino)-3-carbamoyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (147) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methylamino)-3-chlor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon 25
- (148) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methylamino)-3-fluor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (149) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methylamino)-3-brom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (150) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methylamino)-3-methyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon 30
- (151) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methylamino)-3-trifluormethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (152) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methylamino)-3,5-dibrom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon 35
- (153) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methylamino)-3,5-dichlor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (154) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-amino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (155) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-nitro-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (156) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-acetylamino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon 40
- (157) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-(methylsulfonylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (158) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-cyano-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (159) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-hydroxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon 45
- (160) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-methoxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (161) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-(ethoxycarbonyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (162) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-carboxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (163) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-carbamoyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon 50
- (164) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-chlor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (165) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-fluor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (166) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-brom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (167) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-methyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon 55
- (168) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-trifluormethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (169) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3,5-dibrom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (170) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3,5-dichlor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (171) 3-Z-[1-(4-(N-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon 60
- (172) 3-Z-[1-(4-(N-(Imidazo-1-yl-methylcarbonyl)-N-methylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (173) 3-Z-[1-(4-(N-(Phthalimido-2-yl-methylcarbonyl)-N-methylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon 65
- (174) 3-Z-[1-(4-(N-Aminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (175) 3-Z-[1-(4-(N-Acetylamino-methylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbo-

nyl-2-indolinon

- (176) 3-Z-[1-(4-(N-Methylsulfonylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (177) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-Methoxyethyl)-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (178) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (179) 3-Z-[1-(4-(N-(Di-(2-hydroxyethyl)-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (180) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (181) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-ethyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (182) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-propyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (183) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-butyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (184) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (185) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-ethyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (186) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-propyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (187) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-butyliden]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (188) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (189) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (190) 3-Z-[1-(4-(Imidazolidin-2,4-dion-5-yliden)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (191) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (192) 3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (193) 3-Z-[1-(4-(2-Oxo-pyrrolidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (194) 3-Z-[1-(4-(N-Aminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (195) 3-Z-[1-(4-(N-Cyanomethyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (196) 3-Z-[1-(4-(2-(Imidazol-4-yl)-ethyl)-anilino)-1-phenylmethylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (197) 3-Z-[1-(4-(2-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (198) 3-Z-[1-(4-(Cyclohexylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (199) 3-Z-[1-(4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenylmethylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (200) 3-Z-[1-(4-(Imidazol-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenylmethylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (201) 3-Z-[1-(N-Methyl-piperidin-4-yl-amino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (202) 3-Z-[1-(4-(Imidazol-4-yl-methyl)-anilino)-1-phenylmethylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (203) 3-Z-[1-(4-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (204) 3-Z-[1-(4-(4-Methoxy-piperidin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (205) 3-Z-[1-(4-Benzyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (206) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Trifluoracetyl-amino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (207) 3-Z-[1-(4-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (208) 3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (209) 3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (210) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-3-amino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (211) 3-Z-[1-(4-(3-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (212) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (213) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-butyryl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (214) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-isobutyryl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (215) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-benzoyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (216) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-3-amino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon
- (217) 3-Z-[1-(4-(4-Hydroxymethyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-in-

dolinon	
(218) 3-Z-[1-(4-(2-(4-Hydroxy-piperidin-1-yl)-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon	
(219) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-propylsulfonylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon	
(220) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-butylsulfonylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon	5
(221) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-phenylsulfonylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon	
(222) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-benzylsulfonylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon	10
(223) 3-Z-[1-(4-((Imidazolidin-2,4-dion-5-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon	
(224) 3-Z-[1-(4-((3-Hydroxy-pyrrolidin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon	
(225) 3-Z-[1-(4-(Cyclohexyl-methyl)-anilino)-1-phenylmethylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon	15
(226) 3-Z-[1-(4-(Cyclohexyl-carbonyl)-anilino)-1-phenylmethylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon	
(227) 3-Z-[1-(4-Diethylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon	
(228) 3-Z-[1-(4-(N-(n-Hexyl)-N-methyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon	
(229) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(furan-2-carbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon	20
(230) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(2-methoxybenzoyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon	
(231) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(pyridin-3-carbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon	25
(232) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-(phenyl-acetyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon	
(233) 3-Z-[1-(4-(Imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon	
(234) 3-Z-[1-(4-(1-Ethyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon	
(235) 3-Z-[1-(4-(1-Benzyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon	30
(236) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-isopropylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon	
(237) 3-Z-[1-(4-(N-((4-Benzyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon	
(238) 3-Z-[1-(4-(N-(Pyrrolidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-methylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon	35
(239) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-3-brom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon	
(240) 3-Z-[1-(4-(5-Methyl-imidazol-4-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon	
(241) 3-Z-[1-(4-(N-((2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl)-N-isopropyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon	40
(242) 3-Z-[1-(4-(N-((2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl)-N-benzyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon	
(243) 3-Z-[1-(4-(N-Butyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon	45
(244) 3-Z-[1-(4-(N-((N-Aminocarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon	
(245) 3-Z-[1-(4-(N-((N-Benzyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon	
(246) 3-Z-[1-(4-(N-(Di-(2-methoxyethyl)-amino-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon	50
(247) 3-Z-[1-(4-(N-((2-(4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon	
(248) 3-Z-[1-(4-(N-((2-(Piperidin-1-yl)-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon	55
(249) 3-Z-[1-(4-(N-((2-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon	
(250) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-isopropylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon	
(251) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-isopropyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon	60
(252) 3-Z-[1-(4-(N-((4-tert.Butoxycarbonyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-isopropyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon	
(253) 3-Z-[1-(4-(N-((N-Benzyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-benzyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon	65
(254) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-benzyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon	
(255) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperidin-1-yl-methylcarbonyl)-N-benzyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon	

bonyl-2-indolinon

(256) 3-Z-[1-(4-(1,2,4-Triazol-2-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(257) 3-Z-[1-(4-(1,2,3-Triazol-2-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(258) 3-Z-[1-(4-(1,2,3-Triazol-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenylmethylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(259) 3-Z-[1-(4-((N-Aminocarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(260) 3-Z-[1-(4-((Di-(2-methoxy-ethyl)-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(261) 3-Z-[1-(4-((Di-(2-hydroxy-ethyl)-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(262) 3-Z-[1-(4-((N-Ethoxycarbonylmethyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(263) 3-Z-[1-(4-(Azetidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(264) 3-Z-[1-(4-(N-Propyl-N-tert.butoxycarbonyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(265) 3-Z-[1-(4-((N-(2-(2-Methoxy-ethoxy)-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(266) 3-Z-[1-(4-((N-(tert.Butoxycarbonyl-3-amino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(267) 3-Z-[1-(4-((N-(Methylcarbamoyl-methyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(268) 3-Z-[1-(4-((N-(Dimethylcarbamoyl-methyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(269) 3-Z-[1-(4-((N-Propyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(270) 3-Z-[1-(4-((N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(271) 3-Z-[1-(4-((N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(272) 3-Z-[1-(4-((N-(2-Methoxy-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(273) 3-Z-[1-(4-((N-(2-Hydroxy-ethyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(274) 3-Z-[1-(4-((N-(Dioxolan-2-yl-methyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(275) 3-Z-[1-(4-(3-Oxo-piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(276) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperazin-1-yl-methylcarbonyl)-N-isopropyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(277) 3-Z-[1-(4-(N-((2-(Piperazin-1-yl)-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(278) 3-Z-[1-(4-((N-(3-Amino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(279) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Methylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(280) 3-Z-[1-(4-Ureidomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(281) 3-Z-[1-(4-Guanidinomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(282) 3-Z-[1-(4-(N-Methylsulfonyl-aminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(283) 3-Z-[1-(4-(4-Benzoyl-piperazin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(284) 3-Z-[1-(4-((N-(3-Acetyl-amino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(285) 3-Z-[1-(4-((N-(3-Methylsulfonylamino-propyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(286) 3-Z-[1-(4-((N-Carboxymethyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon

(287) 3-Z-(1-Anilino-1-phenyl-methylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(288) 3-Z-[1-(4-Nitro-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(289) 3-Z-[1-(4-Fluor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(290) 3-Z-[1-(4-Chlor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(291) 3-Z-[1-(4-Brom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(292) 3-Z-[1-(4-Iod-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(293) 3-Z-[1-(4-Cyano-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(294) 3-Z-[1-(4-Carboxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(295) 3-Z-[1-(4-Methoxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(296) 3-Z-[1-(4-Ethoxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(297) 3-Z-[1-(4-Trifluormethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(298) 3-Z-[1-(4-Methylmercapto-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(299) 3-Z-[1-(4-(Isopropylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(300) 3-Z-[1-(4-(Anilinomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

- (301) 3-Z-[1-(4-(Isobutylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (302) 3-Z-[1-(4-(Cyclohexylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (303) 3-Z-[1-(4-(Benzylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (304) 3-Z-[1-(4-((N-Methyl-N-propyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon 5
 (305) 3-Z-[1-(4-((N-Isopropyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (306) 3-Z-[1-(4-((N-Ethyl-N-propyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (307) 3-Z-[1-(4-((N-Ethyl-N-isopropyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon 10
 (308) 3-Z-[1-(4-(Dipropylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (309) 3-Z-[1-(4-(Diisopropylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (310) 3-Z-[1-(4-((N-Benzyl-N-ethyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon 15
 (311) 3-Z-[1-(4-(Dibenzylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (312) 3-Z-[1-(4-(3,6-Dihydro-2H-pyridin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (313) 3-Z-[1-(4-(3,5-Dimethyl-piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon 20
 (314) 3-Z-[1-(4-(Azepan-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (315) 3-Z-[1-(4-(2-Amino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (316) 3-Z-[1-(4-(2-Methylamino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (317) 3-Z-[1-(4-(2-Ethylamino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (318) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon 25
 (319) 3-Z-[1-(4-(2-Diethylamino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (320) 3-Z-[1-(4-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (321) 3-Z-[1-(4-(2-Acetyl-amino-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (322) 3-Z-[1-(4-(3-Amino-propyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (323) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon 30
 (324) 3-Z-[1-(4-(N-Aminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (325) 3-Z-[1-(4-(N-Ethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (326) 3-Z-[1-(4-(N-Diethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon 35
 (327) 3-Z-[1-(4-(N-Dipropylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (328) 3-Z-[1-(4-(N-((N-Ethyl-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon 40
 (329) 3-Z-[1-(4-(N-((N-Ethyl-N-propyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (330) 3-Z-[1-(4-(N-((N-Methyl-N-propyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (331) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-ethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon 45
 (332) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-propyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (333) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-butyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon 50
 (334) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Amino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (335) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Diethylamino-ethylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (336) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(2-aminoethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon 55
 (337) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(2-methylamino-ethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (338) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(3-methylamino-propyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon 60
 (339) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (340) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(aminocarbonylmethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (341) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-(piperidin-1-yl-carbonylmethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon 65
 (342) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-(aminocarbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

- (343) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-(methylaminocarbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (344) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-(dimethylaminocarbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 5 (345) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-(piperidin-1-yl-carbonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (346) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Ethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 10 (347) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Diethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (348) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Pyrrolidin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (349) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Piperidin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 15 (350) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Piperazin-1-yl-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (351) 3-Z-[1-(4-(N-(2-(4-Morpholin-1-yl)-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (352) 3-Z-[1-(4-(N-(Ethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 20 (353) 3-Z-[1-(4-(N-(Diethylaminocarbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (354) 3-Z-[1-(4-(N-(Pyrrolidin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 25 (355) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperidin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (356) 3-Z-[1-(4-(N-(Piperazin-1-yl-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (357) 3-Z-[1-(4-(N-(Morpholin-4-yl)-carbonylmethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 30 (358) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethoxy)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (359) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propoxy)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (360) 3-Z-[1-(4-(Aminocarbonylmethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (361) 3-Z-[1-(4-(2-Aminocarbonyl-ethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 35 (362) 3-Z-[1-(4-(Pyridin-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (363) 3-Z-[1-(4-(Pyridin-3-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (364) 3-Z-[1-(4-(N-Phenethyl-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (365) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 40 (366) 3-Z-[1-(4-(N-Ethylcarbonyl-N-(dimethylaminocarbonylmethyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (367) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (368) 3-Z-[1-(4-(Carboxymethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 45 (369) 3-Z-[1-(4-(Carbamoylmethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (370) 3-Z-[1-(4-(Dimethylcarbamoylmethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (371) 3-Z-[1-(4-(Tetrazol-5-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (372) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-methyl]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (373) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-ethyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 50 (374) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-propyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (375) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-butyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (376) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-methyl]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 55 (377) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-ethyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (378) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-propyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (379) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-butyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 60 (380) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-methyl]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (381) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-ethyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (382) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-propyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 65 (383) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-butyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (384) 3-Z-[1-(4-(Tetrazol-5-yl)-anilino)-methyl]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

- (385) 3-Z-[1-(4-Tetrazol-5-yl-anilino)-ethyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (386) 3-Z-[1-(4-Tetrazol-5-yl-anilino)-propyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (387) 3-Z-[1-(4-Tetrazol-5-yl-anilino)-butyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (388) 3-Z-[1-(4-Carboxy-anilino)-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (389) 3-Z-[1-(4-Carboxy-anilino)-ethyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon 5
 (390) 3-Z-[1-(4-Carboxy-anilino)-propyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (391) 3-Z-[1-(4-Carboxy-anilino)-butyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (392) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-aminomethyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (393) 3-Z-[1-(4-(2,3,4,5-Tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon 10
 (394) 3-Z-[1-(4-((Benzo(1,3)dioxol-5-yl-methyl)-methyl-aminomethyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (395) 3-Z-[1-(4-(N-Phenethyl-N-methyl-aminomethyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon 15
 (396) 3-Z-[1-(4-(N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-N-methyl-aminomethyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (397) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Chloro-benzyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (398) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methylbenzyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon 20
 (399) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Fluor-benzyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (400) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Brom-benzyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon 25
 (401) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propionyl)-N-dimethylaminocarbonylmethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (402) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Dimethylamino-butyl)-N-dimethylaminocarbonylmethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (403) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-(2-dimethylamino-ethylsulfonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon 30
 (404) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-(3-dimethylamino-propylsulfonyl)-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (405) 3-Z-[1-(4-(2-Hydroxy-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (406) 3-Z-[1-(4-(2-Methoxy-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon 35
 (407) 3-Z-[1-(4-(2-Dimethylamino-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (408) 3-Z-[1-(4-(3-Dimethylamino-propyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (409) 3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-2-amino-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon 40
 (410) 3-Z-[1-(4-(N-tert.Butoxycarbonyl-3-amino-propyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (411) 3-Z-[1-(4-(2-Amino-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (412) 3-Z-[1-(4-(3-Amino-propyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon 45
 (413) 3-Z-[1-(4-(2-Acetyl-amino-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (414) 3-Z-[1-(4-(3-Acetyl-amino-propyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (415) 3-Z-[1-(4-(2-Methylsulfonylamino-ethyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon 50
 (416) 3-Z-[1-(4-(3-Methylsulfonylamino-propyl)-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (417) 3-Z-[1-(4-(N-(N-tert.Butoxycarbonyl-2-amino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon 55
 (418) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Amino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (419) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Acetyl-amino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (420) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Methylsulfonylamino-ethyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon 60
 (421) 3-Z-[1-(4-(Carboxymethyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (422) 3-Z-[1-(4-(Ethoxycarbonylmethyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (423) 3-Z-[1-(4-(Carbamoylmethyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon 65
 (424) 3-Z-[1-(4-(Dimethylcarbamoyl-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
 (425) 3-Z-[1-(4-(Methylcarbamoyl-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

dolinon

(426) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-amino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(427) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-nitro-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(428) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-acetyl-amino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(429) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-methylsulfonylamino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(430) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-cyano-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(431) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-hydroxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(432) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-methoxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(433) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-ethoxycarbonyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(434) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-carboxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(435) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-carbamoyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(436) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-chlor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(437) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-fluor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(438) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-brom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(439) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-methyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(440) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3-trifluormethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(441) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3, 5-dibrom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(442) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-3,5-dichlor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(443) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-amino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(444) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-nitro-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(445) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-acetyl-amino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(446) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-methylsulfonylamino-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(447) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-cyano-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(448) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-hydroxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(449) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-methoxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(450) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-ethoxycarbonyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(451) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-carboxy-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(452) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-carbamoyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(453) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-chlor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(454) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-fluor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(455) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-brom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(456) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-methyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(457) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3-trifluormethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(458) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3,5-dibrom-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(459) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-3,5-dichlor-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

(460) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(2-hydroxy-ethoxy)-carbonyl]-2-indolinon

(461) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(ethoxycarbonyl-methoxy)-carbonyl]-2-indolinon

(462) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(carboxy-methoxy)-carbonyl]-2-indolinon

(463) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(carbamoyl-methoxy)-carbonyl]-2-indolinon

- (464) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(2-hydroxy-ethoxy)-carbonyl]-2-indolinon
- (465) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methylamino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(ethoxycarbonyl-methoxy)-carbonyl]-2-indolinon
- (466) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(carboxymethoxy)-carbonyl]-2-indolinon 5
- (467) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(carbamoyl-methoxy)-carbonyl]-2-indolinon
- (468) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(2-methoxy-ethoxy)-carbonyl]-2-indolinon 10
- (469) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(2-dimethylaminoethoxy)-carbonyl]-2-indolinon
- (470) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(2-(N-tert.butoxycarbonyl-amino)-ethoxy)-carbonyl]-2-indolinon
- (471) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(2-aminoethoxy)-carbonyl]-2-indolinon 15
- (472) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-[(2,2,2-trifluoroethoxy)-carbonyl]-2-indolinon
- (473) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon 20
- (474) 3-Z-[1-(4-(N-(Imidazo-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (475) 3-Z-[1-(4-(N-(Phthalimido-2-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (476) 3-Z-[1-(4-(N-Aminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon 25
- (477) 3-Z-[1-(4-(N-Acetylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (478) 3-Z-[1-(4-(N-Methylsulfonylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon 30
- (479) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-Methoxyethyl)-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (480) 3-Z-[1-(4-(N-(N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-methyl-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (481) 3-Z-[1-(4-(N-(Di-(2-hydroxyethyl)-amino)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon 35
- (482) 3-Z-[1-(4-tert.Butoxycarbonylmethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (483) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (484) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-ethyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon 40
- (485) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-propyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (486) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-butyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon 45
- (487) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (488) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-ethyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (489) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-propyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (490) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-butyliden]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (491) 3-Z-[1-(4-tert.Butyloxycarbonyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon 50
- (492) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (493) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (494) 3-Z-[1-(4-(N-Methyl-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon 55
- (495) 3-Z-[1-(4-(Imidazol-4-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (496) 3-Z-[1-(4-(N-(Dioxolan-2-yl-methyl)-N-methyl-amino)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon
- (497) 3-Z-[1-(4-(N-Benzyl-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon
- (498) 3-Z-[1-(4-(2,3,4,5-Tetrahydro-benzo(d)azepin-3-yl-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon 60
- (499) 3-Z-[1-(4-(Benzo(1,3)dioxol-5-yl-methyl)-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon
- (500) 3-Z-[1-(4-(N-Phenethyl-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon
- (501) 3-Z-[1-(4-(N-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon 65
- (502) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Chloro-benzyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

(503) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methylbenzyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

(504) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Fluor-benzyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

(505) -Z-[1-(4-(N-(4-Brom-benzyl)-N-methyl-amino-methyl)-anilino)-1-methyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon

Beispiel 13

Trockenampulle mit 75 mg Wirkstoff pro 10 ml

Zusammensetzung

Wirkstoff	75.0 mg
Mannitol	50.0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 10.0 ml

Herstellung

[0129] Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet. Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 14

Trockenampulle mit 35 mg Wirkstoff pro 2 ml

Zusammensetzung

Wirkstoff	35.0 mg
Mannitol	100.0 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 2.0 ml

Herstellung

[0130] Wirkstoff und Mannitol werden in Wasser gelöst. Nach Abfüllung wird gefriergetrocknet.
[0131] Die Auflösung zur gebrauchsfertigen Lösung erfolgt mit Wasser für Injektionszwecke.

Beispiel 15

Tablette mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung

(1) Wirkstoff	50.0 mg
(2) Milchzucker	98.0 mg
(3) Maisstärke	50.0 mg
(4) Polyvinylpyrrolidon	15.0 mg
(5) Magnesiumstearat	2.0 mg
	<u>215.0 mg</u>

Herstellung

[0132] (1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe.

Durchmesser der Tabletten: 9 mm.

Beispiel 16

Tablette mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung

(1) Wirkstoff	350.0 mg	
(2) Milhzucker	136.0 mg	
(3) Maisstärke	80.0 mg	
(4) Polyvinylpyrrolidon	30.0 mg	10
(5) Magnesiumstearat	4.0 mg	
	<u>600.0 mg</u>	

Herstellung

[0133] (1), (2) und (3) werden gemischt und mit einer wäßrigen Lösung von (4) granuliert. Dem getrockneten Granulat wird (5) zugemischt. Aus dieser Mischung werden Tabletten gepreßt, biplan mit beidseitiger Facette und einseitiger Teilerbe.

Durchmesser der Tabletten: 12 mm.

Beispiel 17

Kapseln mit 50 mg Wirkstoff

Zusammensetzung

(1) Wirkstoff	50.0 mg	
(2) Maisstärke getrocknet	58.0 mg	
(3) Milhzucker pulverisiert	50.0 mg	30
(4) Magnesiumstearat	2.0 mg	
	<u>160.0 mg</u>	

Herstellung

[0134] (1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

[0135] Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 3 abgefüllt.

Beispiel 18

Kapseln mit 350 mg Wirkstoff

Zusammensetzung

(1) Wirkstoff	350.0 mg	
(2) Maisstärke getrocknet	46.0 mg	
(3) Milhzucker pulverisiert	30.0 mg	
(4) Magnesiumstearat	4.0 mg	50
	<u>430.0 mg</u>	

Herstellung

[0136] (1) wird mit (3) verrieben. Diese Verreibung wird der Mischung aus (2) und (4) unter intensiver Mischung zugegeben.

[0137] Diese Pulvermischung wird auf einer Kapselabfüllmaschine in Hartgelatine-Steckkapseln Größe 0 abgefüllt.

Suppositorien mit 100 mg Wirkstoff

5 1 Zäpfchen enthält

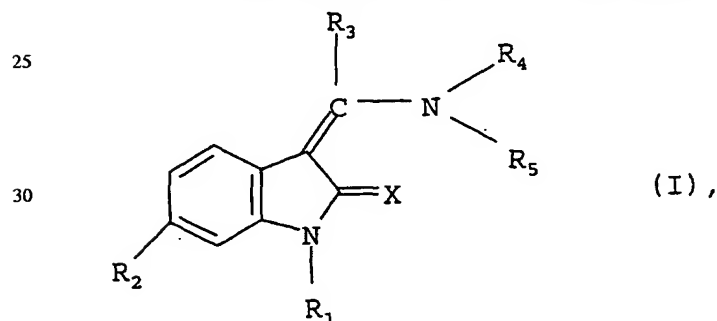
Wirkstoff	100.0 mg
Polyethylenglykol (M. G. 1500)	600.0 mg
Polyethylenglykol (M. G. 6000)	460.0 mg
10 Polyethylensorbitanmonostearat	840.0 mg
	2 000.0 mg

Herstellung

15 [0138] Das Polyethylenglykol wird zusammen mit Polyethylensorbitanmonostearat geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

20 Patentansprüche

1. In 6-Stellung substituierte Indolinone der allgemeinen Formel



in der

X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom,

R1 ein Wasserstoffatom oder einen Prodrugrest,

R2 eine Carboxygruppe, eine lineare oder verzweigte C1-6-Alkoxy-carbonylgruppe, eine C4-7-Cycloalkoxycarbonyl- oder eine Aryloxy-carbonylgruppe,

eine lineare oder verzweigte C1-6-Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Phenyl-, Heteroaryl-, Carboxy-, C1-3-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C1-3-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C1-3-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine lineare oder verzweigte C2-6-Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch ein Chloratom oder eine Hydroxy-, C1-3-Alkoxy-, Amino-, C1-3-Alkylamino- oder Di-(C1-3-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine Aminocarbonyl- oder Methylaminocarbonylgruppe, eine in 2-Position der Ethylgruppe gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder C1-3-Alkoxygruppe substituierte Ethylaminocarbonylgruppe oder,

sofern R4 keine Aminosulfonyl-phenyl- oder N-(C1-5-Alkyl)-C1-3-alkylaminocarbonyl-phenylgruppe darstellt, auch eine Di-(C1-2-Alkyl)-aminocarbonylgruppe,

R3 ein Wasserstoffatom, eine C1-6-Alkyl-, C3-7-Cycloalkyl-, Trifluormethyl- oder Heteroarylgruppe,

eine Phenyl- oder Naphthylgruppe, eine durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Trifluormethyl-, C1-3-Alkyl- oder C1-3-Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe, wobei im Fall der Disubstitution die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei die vorstehend genannten unsubstituierten sowie die mono- und disubstituierten Phenyl- und Naphthylgruppen zusätzlich

55 durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C1-3-alkyl- oder C1-3-Alkoxy-C1-3-alkylgruppe, durch eine Cyano-, Carboxy-, Carboxy-C1-3-alkyl-, C1-3-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C1-3-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C1-3-alkyl)-aminocarbonylgruppe,

60 durch eine Nitrogruppe, durch eine Amino-, C1-3-Alkylamino-, Di-(C1-3-alkyl)-amino- oder Amino-C1-3-alkylgruppe, durch eine C1-3-Alkylcarbonylamino-, N-(C1-3-Alkyl)-C1-3-alkylcarbonylamino-, C1-3-Alkylcarbonylamino-C1-3-alkyl-, N-(C1-3-Alkyl)-C1-3-alkylcarbonylamino-C1-3-alkyl-, C1-3-Alkylsulfonylamino-, C1-3-Alkylsulfonyl-

amino-C1-3-alkyl-, N-(C1-3-Alkyl)-C1-3-alkylsulfonylamino-C1-3-alkyl- oder Aryl-C1-3-alkylsulfonylamino-

gruppe, durch eine Cycloalkylamino-, Cycloalkylenimino-, Cycloalkyleniminocarbonyl-, Cycloalkylenimino-C1-3-alkyl-, Cycloalkyleniminocarbonyl-C1-3-alkyl- oder Cycloalkyleniminosulfonyl-C1-3-alkylgruppe mit jeweils 4 bis 7 Ringgliedern, wobei jeweils die Methylengruppe in Position 4 in einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylenimino-

65 gruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C1-3-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

oder durch eine Heteroaryl- oder Heteroaryl-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein kann,

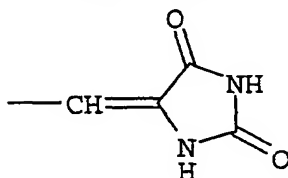
R₄ eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe,

wobei die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert oder durch eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

oder eine durch die Gruppe R₆ substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch C₁₋₅-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Amino-, Acetyl-amino-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonylamino-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminosulfonyl-, Nitro- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei R₆ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom,

eine Cyano-, Nitro-, Amino-, C₁₋₅-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Tetrazolyl- oder Heteroarylgruppe,

die Gruppe der Formel



in der die an ein Stickstoffatom gebundenen Wasserstoffatome unabhängig voneinander jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können,

eine C₁₋₃-Alkoxygruppe, eine C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkoxy-, Phenyl-C₁₋₃-alkoxy-, Amino-C₂₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkylamino-C₂₋₃-alkoxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₂₋₃-alkoxy-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-C₂₋₃-alkoxy-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino-C₂₋₃-alkoxy-, C₅₋₇-Cycloalkylenimino-C₂₋₃-alkoxy- oder C₁₋₃-Alkylmercaptogruppe,

eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, N-(C₁₋₆-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-carbonyl-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₂-alkylamino-carbonyl-, Piperazinocarbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazinocarbonylgruppe,

eine C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder N-(C₁₋₅-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe, in denen ein Alkylteil durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxycarbonylgruppe oder in 2- oder 3-Stellung durch eine Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-, Piperazino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-piperazino- oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe substituiert ist,

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-carbonylgruppe,

wobei die Methylengruppe in Position 4 des 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylteils durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert oder durch eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der eine mit der Iminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder

der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-carbonyl- oder -N(Benzoyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

eine durch die Gruppe R₇ substituierte C₁₋₄-Alkylgruppe, wobei

R₇ eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe,

wobei die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert oder durch eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann oder

in einer 5- bis 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe eine -(CH₂)₂-Gruppe durch eine -CO-NH-Gruppe ersetzt sein kann,

eine -(CH₂)₃-Gruppe durch eine -NH-CO-NH- oder -CO-NH-CO-Gruppe ersetzt sein kann oder eine -(CH₂)₄-Gruppe durch eine -NH-CO-NH-CO-Gruppe ersetzt sein kann, wobei jeweils ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

eine Aryl- oder Heteroarylgruppe,

eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe,

eine Amino-, C₁₋₇-Alkylamino-, Di-(C₁₋₇-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C₁₋₃-alkyl-amino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(phenyl-C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

eine ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-ω-hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, Di-(ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-amino-, Di-(ω-(C₁₋₃-Alkoxy)-C₂₋₃-alkyl)-amino- oder N-(Dioxolan-2-yl)-C₁₋₃-alkyl-aminogruppe,

eine C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₂₋₃-alkyl-amino- oder C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₂₋₃-alkyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

eine C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl-amino- oder

C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

eine Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-aminogruppe,

eine Guanidinogruppe, in der ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können,
eine Gruppe der Formel

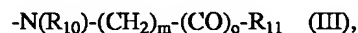


in der

R₈ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

n eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und

R₉ eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-benzylamino- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe, eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)-Gruppe ersetzt sein kann, oder, sofern n eine der Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeuten,
eine Gruppe der Formel



in der

R₁₀ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkylgruppe, eine C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylcarbonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylsulfonylgruppe,
m eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4,

o die Zahl 1 oder, sofern m eine der Zahlen 2, 3 oder 4 ist, auch die Zahl 0 und

R₁₁ eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-Phenylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-benzylamino-, C₁₋₄-Alkoxy- oder

C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkoxygruppe, eine in 1-Position gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylaminogruppe oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)-Gruppe ersetzt sein kann, bedeuten,

eine C₄₋₇-Cycloalkylamino-, C₄₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkylamino- oder C₄₋₇-Cycloalkenylaminogruppe, in der die Position 1 des Rings nicht an der Doppelbindung beteiligt ist und wobei die vorstehend genannten Gruppen jeweils zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine C₅₋₇-Cycloalkyl-, C₂₋₄-Alkenyl- oder C₁₋₄-Alkylgruppe substituiert sein können,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

der Cycloalkylenteil mit einer Phenylgruppe oder mit einer gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Nitro-, C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder Aminogruppe substituierten Oxazolo-, Imidazolo-, Thiazolo-, Pyridino-, Pyrazino- oder Pyrimidinogruppe kondensiert sein kann oder/und

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe ersetzt sein können oder/und

die Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein kann, jeweils die Methylengruppe in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)-, -N(C₁₋₄-Hydroxycarbonyl)-, -N(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-, -N(Benzoyl)- oder -N(Phenyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

wobei eine mit einem Imino-Stickstoffatom der Cycloalkyleniminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder in einer 5- bis 7-gliedrigen monocyclischen oder mit einer Phenylgruppe kondensierten Cycloalkyleniminogruppe beide mit dem Imino-Stickstoffatom verknüpften Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können, bedeutet,

oder R₆ eine C₁₋₄-Alkylgruppe, die durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminocarbonylgruppe substituiert ist,

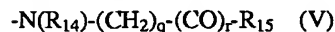
eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₄-alkanoylaminogruppe, die im Alkylteil zusätzlich durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituiert ist,
eine Gruppe der Formel



in der

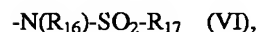
R₁₂ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₆-Alkyl- oder C₃₋₇-Cycloalkylgruppe oder eine terminal durch eine Phenyl-, Heteroaryl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-

amino-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkyl-sulfonylamino-, C₁₋₃-Alkyl-aminosulfonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminosulfonyl-gruppe substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe und p eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 darstellen und R₁₃ die Bedeutungen der vorstehend erwähnten Gruppe R₇ annimmt, oder, sofern p eine der Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeutet, eine Gruppe der Formel



in der

R₁₄ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₄-Alkylgruppe, eine C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylcarbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Heteroaryl-C₁₋₃-alkylcarbonyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylsulfonyl-, Heteroarylsulfonyl- oder Heteroaryl-C₁₋₃-alkyl-sulfonylgruppe, q eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4, r die Zahl 1 oder, sofern q eine der Zahlen 2, 3 oder 4 ist, auch die Zahl 0 darstellen und R₁₅ die Bedeutungen der vorstehend erwähnten Gruppe R₇ annimmt, eine Gruppe der Formel



in der

R₁₆ ein Wasserstoffatom oder eine terminal gegebenenfalls durch eine Cyano-, Trifluormethyl-carbonyl-amino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-trifluormethyl-carbonyl-aminogruppe substituierte C₁₋₄-Alkylgruppe und R₁₇ eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeuten, eine durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-sulfonylgruppe und eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Aminogruppe oder eine N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₅-alkylsulfonylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenylsulfonylaminogruppe, in denen der Alkylteil zusätzlich durch eine Cyano- oder Carboxygruppe substituiert ist, wobei alle in den unter R₆ genannten Resten enthaltenen einfach gebundenen oder ankondensierten Phenylgruppen durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome, durch C₁₋₅-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₄-Alkylamino-carbonyl-, Di-(C₁₋₄-alkyl)-amino-carbonyl-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminosulfonyl-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-sulfonylamino-, Nitro- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder zwei benachbarte Wasserstoffatome der Phenylgruppen durch eine Methylendioxygruppe ersetzt sein können, und R₅ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe, wobei unter dem Ausdruck eine Arylgruppe eine gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Cyano-, Trifluormethyl-, Nitro-, Carboxy- oder Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe mono- oder disubstituierte Phenyl- oder Naphthylgruppe und unter dem Ausdruck eine Heteroarylgruppe eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte monocyclische 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe, wobei die 6-gliedrige Heteroarylgruppe ein, zwei oder drei Stickstoffatome und die 5-gliedrige Heteroarylgruppe eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe, ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und zusätzlich ein Stickstoffatom oder eine gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Iminogruppe und zwei Stickstoffatome enthält, und außerdem an die vorstehend erwähnten monocyclischen heterocyclischen Gruppen über zwei benachbarte Kohlenstoffatome ein Phenylring ankondensiert sein kann und die Bindung über ein Stickstoffatom oder über ein Kohlenstoffatom des heterocyclischen Teils oder eines ankondensierten Phenylrings erfolgt, zu verstehen ist, die Wasserstoffatome in den vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteilen teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sein können, und das Wasserstoffatom einer vorhandenen Carboxygruppe oder ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann, bedeuten, deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

2. Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

R₁ und R₃ wie vorstehend erwähnt definiert sind und

X ein Sauerstoffatom,

R₂ eine Carboxygruppe, eine lineare oder verzweigte C₁₋₆-Alkoxy-carbonylgruppe, eine C₅₋₇-Cycloalkoxy-carbonyl- oder eine Phenoxycarbonylgruppe, eine lineare oder verzweigte C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Phenyl-, Heteroaryl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine lineare oder verzweigte C₂₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch ein Chloratom, durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist, eine Aminocarbonyl- oder Methylaminocarbonylgruppe, eine in 2-Position der Ethylgruppe gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Ethylaminocarbonylgruppe oder, sofern R₄ keine Aminosul-

fonyl-phenyl- oder N-(C₁₋₅-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-phenylgruppe darstellt, auch eine Di-(C₁₋₂-Alkyl)-aminocarbonylgruppe,

R₄ eine C₃₋₇-Cycloalkylgruppe,

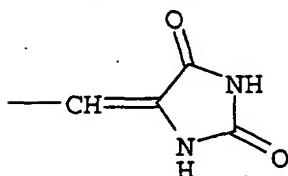
wobei die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert oder durch eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

oder eine durch die Gruppe R₆ substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Amino-, Acetylamin-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Nitro- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein kann, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können und wobei

R₆ ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom,

eine Cyano-, Nitro-, Amino-, C₁₋₅-Alkyl-, C₃₋₇-Cycloalkyl-, Trifluormethyl-, Phenyl-, Tetrazolyl- oder Heteroarylgruppe,

die Gruppe der Formel



in der ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

eine C₁₋₃-Alkoxygruppe, eine Amino-C₂₋₃-alkoxy-, C₁₋₃-Alkylamino-C₁₋₃-alkoxy-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-amino-C₂₋₃-alkoxy-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-C₂₋₃-alkoxy-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino-C₂₋₃-alkoxy-, Pyrrolidino-C₂₋₃-alkoxy-, Piperidino-C₂₋₃-alkoxy- oder C₁₋₃-Alkylmercaptogruppe,

eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-carbonyl- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminocarbonylgruppe,

eine C₃₋₇-Cycloalkyl-carbonylgruppe,

wobei die Methylengruppe in Position 4 des 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylteils durch eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

eine mit der Iminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

eine terminal durch die Gruppe R₇ substituierte C₁₋₄-Alkylgruppe, wobei

R₇ eine C₅₋₇-Cycloalkylgruppe,

wobei die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe durch eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann oder

in einer 5- bis 7-gliedrigen Cycloalkylgruppe eine -(CH₂)₂-Gruppe durch eine -CO-NH-Gruppe ersetzt sein kann, eine -(CH₂)₃-Gruppe durch eine -NH-CO-NH- ersetzt sein kann oder eine -(CH₂)₄-Gruppe durch eine -NH-CO-NH-CO-Gruppe ersetzt sein kann, wobei jeweils ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

eine Phenyl- oder Heteroarylgruppe,

eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe,

eine Amino-, C₁₋₆-Alkylamino-, Di-(C₁₋₆-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C₁₋₃-alkyl-amino-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(phenyl-C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

eine ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-ω-hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, Di-(ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-amino-, Di-(ω-(C₁₋₃-Alkoxy)-C₂₋₃-alkyl)-amino- oder N-(Dioxolan-2-yl)-C₁₋₃-alkyl-aminogruppe,

eine C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₂₋₃-alkyl-amino- oder C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₂₋₃-alkyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

eine C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₂₋₃-alkylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl-amino- oder C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

eine Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-aminogruppe

eine Guanidinogruppe, in der ein Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann,

eine Gruppe der Formel

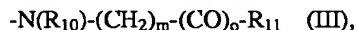


in der

R₈ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe,

n eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und

R₉ eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, Benzylamino- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe, eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 der Piperidino-
gruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-
carbonyl)- oder -N(Benzoyl)-Gruppe ersetzt sein kann, oder, sofern n eine der Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt, auch ein
Wasserstoffatom bedeuten, 5
eine Gruppe der Formel



in der

R₁₀ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkylgruppe, eine C₁₋₃-Alkylcarbonyl- oder C₁₋₃-Alkylsulfonylgruppe, 10

m eine der Zahlen 1, 2 oder 3,

o die Zahl 1 oder, sofern m eine der Zahlen 2 oder 3 ist, auch die Zahl 0 und

R₁₁ eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, C₁₋₄-Alkoxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkoxygruppe
oder eine 5- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 der Piperidino- 15
gruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-
carbonyl)- oder -N(Benzoyl)-Gruppe ersetzt sein kann, bedeuten,

eine C₄₋₇-Cycloalkylamino- oder C₄₋₇-Cycloalkenylaminogruppe, in der die Position 1 des Rings nicht an der Dop-
pelbindung beteiligt ist,

eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der 20

der Cycloalkylenteil mit einer Phenylgruppe kondensiert sein kann oder

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein können oder/und

die Methylengruppe in Position 3 der Pyrrolidinogruppe durch eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert
sein kann,

jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy- 25

, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbo-
nyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino-
gruppe substituiert oder

durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -
N(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)-, -N(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-, -N(Benzoyl) - oder -N(Phenyl- 30
C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

wobei eine mit einem Imino-Stickstoffatom der Cycloalkyleniminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine
Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder in einer 5- bis 6-gliedrigen monocyclischen oder mit einer
Phenylgruppe kondensierten Cycloalkyleniminogruppe beide mit dem Imino-Stickstoffatom verknüpften Methy- 35

lengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können,

bedeutet,

oder R₆ eine C₁₋₄-Alkylgruppe, die terminal durch eine Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-
Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonylgruppe oder durch eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleni-
minocarbonyl-gruppe substituiert ist, 40

eine Gruppe der Formel



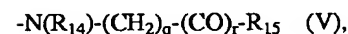
in der

R₁₂ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl- oder Heteroaryl-C₁₋₃-alkylgruppe 45
und

p eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 darstellen und

R₁₃ die Bedeutungen der vorstehend erwähnten Gruppe R₇ annimmt, oder, sofern p eine der Zahlen 1, 2 oder 3 dar-
stellt, auch ein Wasserstoffatom bedeutet, 50

eine Gruppe der Formel



in der

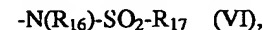
R₁₄ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₄-Alkylgruppe, eine C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, Phenylcarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl- 55
carbonyl-, Heteroarylcarbonyl-, Heteroaryl-C₁₋₃-alkylcarbonyl-, C₁₋₄-Alkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl-, Phenyl-
C₁₋₃-alkylsulfonyl-, Heteroarylsulfonyl- oder Heteroaryl-C₁₋₃-alkylsulfonylgruppe,

q eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4,

r die Zahl 1 oder, sofern q eine der Zahlen 2, 3 oder 4 ist, auch die Zahl 0 darstellen und

R₁₅ die Bedeutungen der vorstehend erwähnten Gruppe R₇ annimmt, 60

eine Gruppe der Formel



in der

R₁₆ ein Wasserstoffatom oder eine terminal gegebenenfalls durch eine Cyano-, Trifluormethyl-carbonyl-amino- 65
oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-trifluormethyl-carbonyl-aminogruppe substituierte C₁₋₄-Alkylgruppe und

R₁₇ eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeuten,

eine durch eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkyl-sulfonylgruppe und eine Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonyl-C₁₋₃-alkylgruppe substituierte Aminogruppe, wobei alle in den unter R₆ genannten Resten enthaltenen einfach gebundenen oder ankondensierten Phenylgruppen durch Fluor-, Chlor- oder Bromatome, durch C₁₋₃-Alkyl-, Trifluormethyl-, Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Aminosulfonyl-, C₁₋₃-Alkyl-aminosulfonyl-Nitro- oder Cyanogruppen mono- oder disubstituiert sein können, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder zwei benachbarte Wasserstoffatome der Phenylgruppen durch eine Methylendioxygruppe ersetzt sein können, und

R₅ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe bedeuten,

wobei unter einer vorstehend genannten Heteroarylgruppe eine im Kohlenstoffgerüst gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Pyridinyl-, Pyrazinyl-, Pyrimidinyl-, Pyridazinyl-, Pyrrolyl-, Furyl-, Thienyl-, Oxazolyl-, Thiazolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl- oder Triazolylgruppe, in denen ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe ersetzt sein kann und wobei die 5-gliedrigen, mindestens eine Iminogruppe enthaltenden Heteroarylgruppen über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebunden sind, zu verstehen ist,

ein in den vorstehend genannten Resten jeweils an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch einen in-vivo abspaltbaren Rest ersetzt sein kann,

die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Carboxygruppen jeweils durch einen in-vivo abspaltbaren Rest substituiert sein können,

die Wasserstoffatome in den vorstehend genannten Alkyl- und Alkoxygruppen oder in den in vorstehend definierten Gruppen der Formel I enthaltenen Alkylteilen teilweise oder ganz durch Fluoratome ersetzt sein können und deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

3. Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R₁ ein Wasserstoffatom,

R₂ eine Carboxygruppe, eine lineare oder verzweigte C₁₋₄-Alkoxycarbonylgruppe oder eine Phenoxycarbonylgruppe,

eine lineare oder verzweigte C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Phenyl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxycarbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist,

eine lineare oder verzweigte C₂₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe, die im Alkylteil terminal durch eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist,

eine Aminocarbonyl- oder Methylaminocarbonylgruppe, eine in 2-Position der Ethylgruppe gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Ethylaminocarbonylgruppe oder, sofern R₄ keine Aminosulfonyl-phenyl- oder N-(C₁₋₅-Alkyl)-C₁₋₃-alkylaminocarbonyl-phenylgruppe darstellt, auch eine Di-(C₁₋₂-Alkyl)-aminocarbonylgruppe,

R₃ eine C₁₋₄-Alkylgruppe oder eine Phenylgruppe, die durch ein Fluor-, Chlor oder Bromatom, durch eine Trifluormethyl-, C₁₋₃-Alkyl-, Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert sein kann,

R₄ eine C₅₋₆-Cycloalkylgruppe,

wobei die Methylengruppe in Position 4 der Cyclohexylgruppe durch eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe substituiert oder durch eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

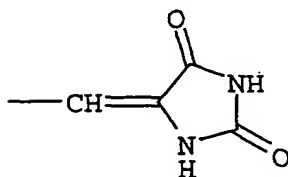
eine Phenylgruppe, eine durch C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder Nitrogruppen disubstituierte Phenylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, oder

eine durch die Gruppe R₆ substituierte Phenylgruppe, die zusätzlich durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder durch eine Amino- oder Nitrogruppe substituiert sein kann, wobei R₆ ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom,

eine C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, Nitro-, Amino- oder C₅₋₆-Cycloalkylgruppe,

eine über ein Kohlenstoffatom gebundene Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl-, Triazolyl- oder Tetrazolylgruppe, wobei die genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein können oder ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe ersetzt sein kann,

die Gruppe der Formel



eine Carboxy-, C₁₋₄-Alkoxycarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-carbonyl- oder C₅₋₇-Cycloalkyl-carbonylgruppe, eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei

die Methylengruppe in Position 4 der Piperidinogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine -NH- oder -N(C₁₋₃-Alkyl)-Gruppe ersetzt sein kann,

eine unverzweigte, terminal durch die Gruppe R₇ substituierte C₁₋₃-Alkylgruppe, wobei

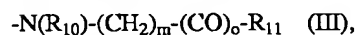
R₇ eine C₅₋₇-Cycloalkylgruppe,

wobei in einer 5- oder 6-gliedrigen Cycloalkylgruppe eine -(CH₂)₂-Gruppe durch eine -CO-NH-Gruppe ersetzt sein kann, eine -(CH₂)₃-Gruppe durch eine -NH-CO-NH-Gruppe ersetzt sein kann oder eine -(CH₂)₄-Gruppe durch eine -NH-

CO-NH-CO-Gruppe ersetzt sein kann, wobei jeweils ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann,
 eine Phenyl- oder Pyridinylgruppe oder eine über ein Kohlenstoff- oder Stickstoffatom gebundene Pyrrolyl-, Pyrazolyl-, Imidazolyl- oder Triazolylgruppe, wobei die genannten heteroaromatischen Gruppen im Kohlenstoffgerüst durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituiert sein können oder ein an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann, 5
 eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe,
 eine Amino-, C₁₋₆-Alkylamino-, Di-(C₁₋₆-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C₁₋₃-alkyl-amino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe,
 eine ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-ω-hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, Di-(ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-amino- oder Di-(ω-(C₁₋₃-Alkoxy)-C₂₋₃-alkyl)-aminogruppe, 10
 eine C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₂₋₃-alkyl-amino- oder C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₂₋₃-alkyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,
 eine C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl-amino- oder 15
 C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,
 eine Hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-hydroxycarbonyl-C₁₋₃-alkyl-aminogruppe,
 eine Guanidinogruppe, in der ein Wasserstoffatom durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe ersetzt sein kann,
 eine Gruppe der Formel



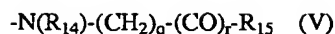
in der
 R₈ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe, 25
 n eine der Zahlen 0, 1, 2 oder 3 und
 R₉ eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino- oder C₁₋₄-Alkoxygruppe, eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 der Piperidinogruppe durch eine -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)- oder -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)-Gruppe ersetzt sein kann, oder, sofern n eine der Zahlen 1, 2 oder 3 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeuten, 30
 eine Gruppe der Formel



in der
 R₁₀ ein Wasserstoffatom oder eine C₁₋₃-Alkylgruppe, 35
 m eine der Zahlen 1, 2 oder 3,
 o die Zahl 1 oder, sofern m eine der Zahlen 2 oder 3 ist, auch die Zahl 0 und
 R₁₁ eine Amino-, C₁₋₃-Alkylamino-, Di-(C₁₋₃-Alkyl)-amino-, C₁₋₄-Alkoxy- oder Methoxy-C₁₋₃-alkoxygruppe oder eine 5- oder 6-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei die Methylengruppe in Position 4 der Piperidinogruppe durch eine -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)- oder -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)-Gruppe ersetzt sein kann, bedeuten, 40
 eine Azetidino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, 2,6-Dimethyl-piperidino-, 3,5-Dimethyl-piperidino- oder Azepino-
 gruppe, wobei
 die Methylengruppe in Position 3 der Pyrrolidinogruppe durch eine Hydroxygruppe substituiert sein kann,
 die Methylengruppe in Position 4 der Piperidinogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituiert oder 45
 durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)-, -N(Benzoyl)- oder -N(Phenyl-C₁₋₃-alkylcarbonyl)-Gruppe ersetzt sein kann,
 wobei eine mit einem Imino-Stickstoffatom der Pyrrolidino-, Piperidino- oder Piperazinogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein kann, 50
 bedeutet,
 oder R₆ eine geradkettige C₁₋₃-Alkylgruppe, die terminal durch eine Carboxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-carbonylgruppe substituiert ist,
 eine Gruppe der Formel



in der
 R₁₂ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylgruppe, 55
 p eine der Zahlen 0, 1 oder 2 und
 R₁₃ eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-Benzylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-benzylamino-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkoxy-C₁₋₃-alkylamino-, Di-(2-methoxy-ethyl)-amino-, Di-(ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-amino- oder Aminocarbonyl-methyl-N-(methyl)-aminogruppe, 60
 eine über ein Stickstoffatom gebundene, gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Pyrrolyl-, Pyrazolyl- oder Imidazolylgruppe,
 eine Pyrrolidino-, Piperidino-, Morpholino-, Thiomorpholino- oder eine in 4-Stellung gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkyl-carbonyl- oder C₁₋₄-Alkoxy-carbonylgruppe substituierte Piperazino-
 gruppe oder, sofern n die Zahl 1 oder 2 darstellt, auch ein Wasserstoffatom bedeuten, 65
 eine Gruppe der Formel



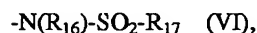
in der

R_{14} ein Wasserstoffatom, eine C_{1-4} -Alkyl-, C_{1-3} -Alkylcarbonyl-, Phenylcarbonyl-, Phenyl- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, Furfurylcarbonyl-, Pyridinyl-carbonyl-, Furfuryl- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, Pyridinyl- C_{1-3} -alkylcarbonyl-, C_{1-4} -Alkylsulfonyl-, Phenylsulfonyl- oder Phenyl- C_{1-3} -alkylsulfonylgruppe,

q eine der Zahlen 1, 2 oder 3,

r die Zahl 1 oder, sofern q eine der Zahlen 2 oder 3 ist, auch die Zahl 0 darstellen und

R_{15} eine Amino-, C_{1-4} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino- oder N- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-benzylaminogruppe bedeuten, oder eine Gruppe der Formel



in der

R_{16} ein Wasserstoffatom oder eine terminal gegebenenfalls durch eine Cyano-, Trifluormethyl-carbonyl-amino- oder N- $(C_{1-3}$ -Alkyl)-trifluormethyl-carbonyl-aminogruppe substituierte C_{1-3} -Alkylgruppe und

R_{17} eine C_{1-3} -Alkylgruppe bedeuten,

wobei alle in den unter R_6 genannten Resten enthaltenen einfach gebundenen oder ankondensierten Phenylgruppen durch ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, durch eine Methyl-, Trifluormethyl-, Methoxy-, Nitro- oder Cyanogruppe substituiert sein können und

R_5 ein Wasserstoffatom bedeuten,

wobei ein in den vorstehend genannten Resten jeweils an ein Stickstoffatom gebundenes Wasserstoffatom durch eine Acetyl- oder tert.Butoxycarbonylgruppe ersetzt sein kann und

die in den vorstehend genannten Resten enthaltenen Carboxygruppen auch in Form der tert.Butoxycarbonyl-Precursorgruppe vorliegen können,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

4. Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in denen

X ein Sauerstoffatom,

R_1 und R_5 jeweils ein Wasserstoffatom,

R_2 eine Methoxycarbonyl-, Ethoxycarbonyl- oder Aminocarbonylgruppe,

R_3 eine Phenylgruppe und

R_4 eine durch die Gruppe R_6 monosubstituierte Phenylgruppe, wobei

R_6 eine N-Methyl-imidazol-2-yl-gruppe,

eine unverzweigte C_{1-3} -Alkylgruppe, die terminal durch eine C_{1-4} -Alkylamino-, Di- $(C_{1-4}$ -Alkyl)-amino-, Piperidino- oder 2,6-Dimethyl-piperidinogruppe substituiert ist,

eine Gruppe der Formel



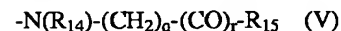
in der

R_{12} eine C_{1-3} -Alkylgruppe,

p eine der Zahlen 1 oder 2 und

R_{13} eine Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe,

oder eine Gruppe der Formel



in der

R_{14} eine C_{1-3} -Alkyl-carbonyl- oder C_{1-3} -Alkylsulfonylgruppe,

q eine der Zahlen 1, 2 oder 3,

r die Zahl 1 oder, sofern q eine der Zahlen 2 oder 3 ist, auch die Zahl 0 und

R_{15} eine Di- $(C_{1-3}$ -alkyl)-aminogruppe bedeuten,

darstellen,

deren Tautomere, deren Diastereomere, deren Enantiomere, deren Gemische und deren Salze.

5. Folgende substituierte Indolinone der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1:

(a) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,

(b) 3-Z-[(1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-carbamoyl-2-indolinon,

(c) 3-Z-[1-(4-(Piperidin-1-yl-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,

(d) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,

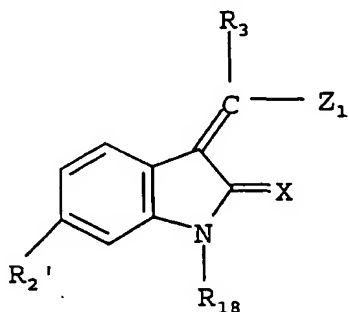
(e) 3-Z-[1-(4-((2,6-Dimethyl-piperidin-1-yl)-methyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,

(f) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,

(g) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,

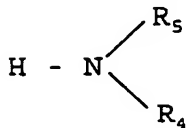
(h) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-ethoxycarbonyl-2-indolinon,

- (i) 3-Z-[1-(4-(Dimethylaminomethyl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
(j) 3-Z-[1-(4-(N-Acetyl-N-dimethylaminocarbonylmethyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
(k) 3-Z-[1-(4-Ethylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
(l) 3-Z-[1-(4-(1-Methyl-imidazol-2-yl)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon, 5
(m) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminomethylcarbonyl-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
(n) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
(o) 3-Z-[1-(4-(N-(3-Dimethylamino-propyl)-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon, 10
(p) 3-Z-[1-(4-(N-Dimethylaminocarbonylmethyl-N-methylsulfonyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
(q) 3-Z-[1-(4-(N-((2-Dimethylamino-ethyl)-carbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon, 15
(r) 3-Z-[1-(4-(N-(2-Dimethylamino-ethyl)-N-acetyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon und
(s) 3-Z-[1-(4-Methylaminomethyl-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon,
deren Tautomere, deren Gemische und deren Salze.
6. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5. 20
7. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein Salz gemäß Anspruch 6 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.
8. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein Salz gemäß Anspruch 6 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Behandlung von exzessiven oder anomalen Zellproliferationen geeignet ist. 25
9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5 oder ein Salz gemäß Anspruch 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.
10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß
a. eine Verbindung der allgemeinen Formel 30



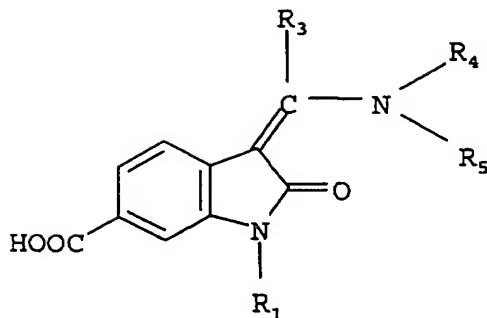
(VII) ,

in der
X und R₃ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind, R₂' die für R₂ in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen besitzt, 45
R₁₈ ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe, wobei einer der Reste R₂' und R₁₈ auch eine gegebenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann und der andere der Reste R₂' und R₇ die vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, und Z₁ ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Arylalkoxygruppe bedeuten, 50
mit einem Amin der allgemeinen Formel



(VIII) ,

in der
R₄ und R₅ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind, umgesetzt und erforderlichenfalls anschließend eine verwendete Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder eine so erhaltene Verbindung von einer Festphase abgespalten wird, oder 60
b. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der
R₂ mit Ausnahme der Carboxygruppe wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert ist, eine Verbindung der allgemeinen Formel 65



(IX),

in der

R₁ und R₃ bis R₅ wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind, oder deren reaktionsfähige Derivate mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

H-R₁₉ (X),

in der

R₁₉ ein C₁₋₆-Alkanol, ein C₄₋₇-Cycloalkanol oder ein aromatischer Alkohol, ein C₁₋₆-Alkanol, der im Alkylteil terminal durch eine Phenyl-, Heteroaryl-, Carboxy-, C₁₋₃-Alkoxy-carbonyl-, Aminocarbonyl-, C₁₋₃-Alkylamino-carbonyl- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminocarbonylgruppe substituiert ist, ein C₂₋₆-Alkanol, der im Alkylteil terminal durch ein Chloratom oder eine Hydroxy-, C₁₋₃-Alkoxy-, Amino-, C₁₋₃-Alkylamino- oder Di-(C₁₋₃-Alkyl)-aminogruppe substituiert ist, eine Amino- oder Methylaminogruppe, eine in 2-Position der Ethylgruppe gegebenenfalls durch eine Hydroxy- oder C₁₋₃-Alkoxygruppe substituierte Ethylaminogruppe oder eine Di-(C₁₋₂-Alkyl)-aminogruppe bedeutet, umgesetzt wird oder

c. zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₄ eine durch die Gruppe

R₇ substituierte C₁₋₄-Alkylgruppe darstellt, wobei

R₇ eine Amino-, C₁₋₇-Alkylamino-, Di-(C₁₋₇-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-Phenyl-C₁₋₃-alkyl-amino-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder Di-(phenyl-C₁₋₃-alkyl)-amino-

gruppe, eine ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-ω-hydroxy-C₂₋₃-alkyl-amino-, Di-(ω-Hydroxy-C₂₋₃-alkyl)-amino-, Di-(ω-(C₁₋₃-Alkoxy)-C₂₋₃-alkyl)-amino- oder N-(Dioxolan-2-yl)-C₁₋₃-alkyl-aminogruppe, eine C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₂₋₃-alkyl-amino- oder C₁₋₃-Alkylcarbonylamino-C₂₋₃-alkyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

eine C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-, N-(C₁₋₃-Alkyl)-C₁₋₃-alkylsulfonylamino-, C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl-amino- oder C₁₋₃-Alkylsulfonylamino-C₂₋₃-alkyl-N-(C₁₋₃-alkyl)-aminogruppe,

eine Gruppe der Formel

-N(R₁₀)-(CH₂)_m-(CO)_o-R₁₁ (III),

in der

R₁₀ ein Wasserstoffatom, eine C₁₋₃-Alkylgruppe, eine C₁₋₃-Alkylcarbonyl-, Arylcarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl-, C₁₋₃-Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl- oder Phenyl-C₁₋₃-alkylsulfonylgruppe,

m eine der Zahlen 1, 2, 3 oder 4,

o die Zahl 1 und

R₁₁ eine Amino-, C₁₋₄-Alkylamino-, Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-, Phenylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-phenylamino-, Benzylamino-, N-(C₁₋₄-Alkyl)-benzylamino-, C₁₋₄-Alkoxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkoxygruppe, eine in 1-Position gegebenenfalls durch eine C₁₋₃-Alkylgruppe substituierte Di-(C₁₋₄-Alkyl)-amino-C₁₋₃-alkylamino- oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, wobei der Cycloalkylenteil mit einem Phenylring kondensiert sein kann oder jeweils die Methylengruppe in Position 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(C₁₋₃-Alkyl-carbonyl)- oder -N(Benzoyl)-Gruppe ersetzt sein kann, bedeuten,

eine C₄₋₇-Cycloalkylamino-, C₄₋₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkylamino- oder C₄₋₇-Cycloalkenylaminogruppe, in der die Position 1 des Rings nicht an der Doppelbindung beteiligt ist und wobei die vorstehend genannten Gruppen jeweils zusätzlich am Aminstickstoffatom durch eine C₅₋₇-Cycloalkyl-, C₂₋₄-Alkenyl- oder C₁₋₄-Alkylgruppe substituiert sein können,

oder eine 4- bis 7-gliedrige Cycloalkyleniminogruppe, in der

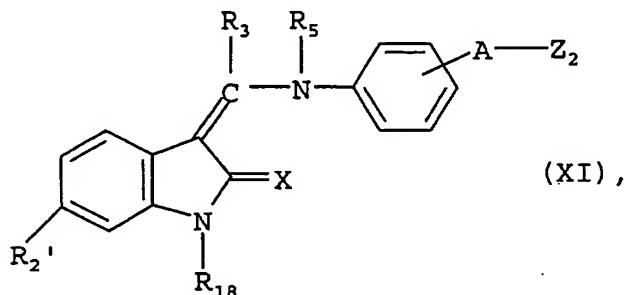
der Cycloalkylenteil mit einer Phenylgruppe oder mit einer gegebenenfalls durch ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatom, durch eine Nitro-, C₁₋₃-Alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder Aminogruppe substituierten Oxazolo-, Imidazolo-, Thiazolo-, Pyridino-, Pyrazino- oder Pyrimidinogruppe kondensiert sein kann oder/und

ein oder zwei Wasserstoffatome jeweils durch eine C₁₋₃-Alkyl-, C₅₋₇-Cycloalkyl- oder Phenylgruppe ersetzt sein können oder/und

die Methylengruppe in Position 3 einer 5-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch eine Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy- oder C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkylgruppe substituiert sein kann,

jeweils die Methylengruppe in Position 3 oder 4 einer 6- oder 7-gliedrigen Cycloalkyleniminogruppe durch

eine Hydroxy-, Hydroxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₃-Alkoxy-, C₁₋₃-Alkoxy-C₁₋₃-alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl-, Amino-carbonyl-, C₁₋₃-Alkylaminocarbonyl-, Di-(C₁₋₃-alkyl)-aminocarbonyl-, Phenyl-C₁₋₃-alkylamino- oder N-(C₁₋₃-Alkyl)-phenyl-C₁₋₃-alkylaminogruppe substituiert oder durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, durch eine Sulfinyl-, Sulfonyl-, -NH-, -N(C₁₋₃-Alkyl)-, -N(Phenyl)-, -N(Phenyl-C₁₋₃-alkyl)-, -N(C₂₋₃-Alkyl-carbonyl)-, -N(C₁₋₄-Alkoxy-carbonyl)-, -N(Benzoyl)- oder -N(Phenyl-C₁₋₃-alkyl-carbonyl)-Gruppe ersetzt sein kann, wobei eine mit einem Imino-Stickstoffatom der Cycloalkyleniminogruppe verknüpfte Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann oder in einer 5- bis 7-gliedrigen monocyclischen oder mit einer Phenylgruppe kondensierten Cycloalkyleniminogruppe beide mit dem Imino-Stickstoffatom verknüpften Methylengruppen jeweils durch eine Carbonylgruppe ersetzt sein können, bedeutet,
eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R₃, R₅ und X wie in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnt definiert sind,

R₂' die für R₂ in den Ansprüchen 1 bis 5 erwähnten Bedeutungen besitzt,

R₁₈ ein Wasserstoffatom oder eine Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe, wobei einer der Reste R₂' und R₁₈ auch eine gegebenenfalls über einen Spacer gebildete Bindung an eine Festphase darstellen kann und der andere der Reste R₂' und R₁₈ die vorstehend erwähnten Bedeutungen besitzt, A eine C₁₋₄-Alkylgruppe und Z₂ eine Austrittsgruppe darstellt, mit einem Amin der allgemeinen Formel

H-R₇ (XII),

in der

R₇, die vorstehend für R₇ genannten Bedeutungen besitzt, umgesetzt und erforderlichenfalls anschließend eine verwendete Schutzgruppe für das Stickstoffatom der Lactamgruppe oder eine so erhaltene Verbindung von einer Festphase abgespalten wird und

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Alkoxy-carbonylgruppe enthält, mittels Hydrolyse in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt wird oder eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, mittels reduktiver Alkylierung in eine entsprechende Alkylamino- oder Dialkylaminoverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Amino- oder Alkylaminogruppe enthält, mittels Acylierung oder Sulfonylierung in eine entsprechende Acyl- oder Sulfonylverbindung übergeführt wird oder eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Carboxygruppe enthält, mittels Veresterung oder Amidierung in eine entsprechende Ester- oder Aminocarbonylverbindung übergeführt wird oder eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Cycloalkyleniminogruppe enthält, in der eine Methylengruppe durch ein Schwefelatom ersetzt ist, mittels Oxidation in eine entsprechende Sulfinyl- oder Sulfonylverbindung übergeführt wird, oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, die eine Nitrogruppe enthält, mittels Reduktion in eine entsprechende Aminoverbindung übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₄ eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Aminoalkyl- oder N-Alkyl-aminogruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, mittels Umsetzung mit einem entsprechenden Cyanat, Isocyanat oder Carbamoylhalogenid in eine entsprechende Harnstoffverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₄ eine durch eine Amino-, Alkylamino-, Aminoalkyl- oder N-Alkyl-aminogruppe substituierte Phenylgruppe darstellt, mittels Umsetzung mit einer entsprechenden Amidinogruppe übertragenden Verbindung oder durch Umsetzung mit einem entsprechenden Nitril in eine entsprechende Guanidinoverbindung der allgemeinen Formel I übergeführt wird oder

erforderlichenfalls ein während den Umsetzungen zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird oder

gewünschtenfalls anschließend eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Stereoisomere aufgetrennt wird oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

- Leerseite -